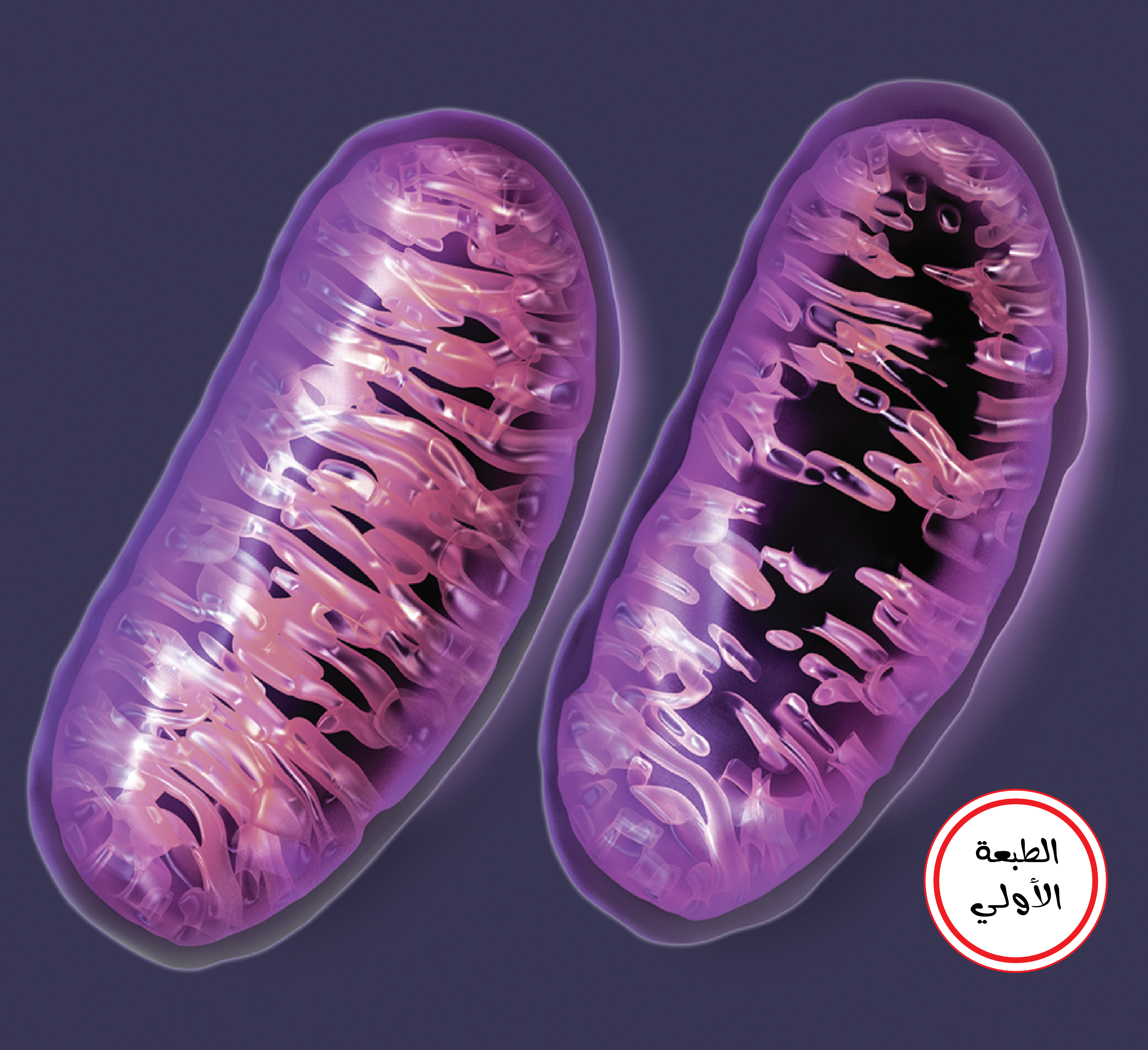


مسارات التمثيل الغذائي

من الناحية الفسيولوجية

أ.د. محمد صفوت عبد المجيد جادو

[أستاذ فسيولوجيا الحيوان – كلية الزراعة – جامعة بنها]



فَأَمَّا الزَّبَدُ فَيَذْهَبُ جُفَاءً وَأَمَّا مَا يَنْفَعُ النَّاسَ فَيَمْكُثُ فِي الْأَرْضِ (الرعد/17)

إهـداء

إليك ربي أتطلع إلي عفوك وعونك ... داعيا إياك ربي أن تزدني من لدنك علما ينتفع به ويكون بعد أن ألقاك عملا لي غير منقطع يفيد من يسعي إليه .... فالعلم خير زاد لمن هم في القلب من أبنائي طالبي العلم ..... ووفاء للوعد الذي قطعته علي ونلت العون في إنجازه من شريكة العمر وأنيسة وحدتي ونبع الذكريات .... فإهنئي .... فقد وفيت حبن نحبت الوجد وقدمت الجهد ... فإن كان القدر لم يمهلك لترين ما قدمت ... إلا أن السلوي التي تصبرني أنك تابعت وقرأتي العمل قبل إتمامه .. ورأيت آنذاك علي وجهك الرضا ودعوتي الله لي أن يكون في ميزان الحسنات ... وأنا بدوري أدعو الله لك بالرحمة والغفران فالشريك في الخير له كفل منها ... وفي إنتظار اللقاء في الحياة الآخرة بعدما حرمت اللقيا في الحياة الدنيا .

مسارات التمثيل الغذائي

من الوجهتين البيوكيميائية والفسيولوجية

دكتور

محمد صفوت عبد المجيد جادو

أستاذ الفسيولوجيا – كلية الزراعة – جامعة بنها

الطبعة الأولي

٢٠٠٥

مسارات التمثيل الغذائي
من الوجهتين البيوكيميائية والفسيولوجية

الطبعة الأولي

٢٠٠٥

مقدمـــــــــــــة

يشكل تمثيل المواد بصفة عامة والطاقة بصفة خاصة جوهر النشاط الحيوي لجميع الكائنات الحية. حيث تتميز طريقة معيشة الكائنات الحية (الأجسام البروتينية) بالتمثيل الغذائي المستمر والذي يميز ظاهرة الحياة نفسها . ويظل الكائن الحي علي قيد الحياة طالما تمكن عن طريق التمثيل الغذائي لمواد الوسط الذي يعيش فيه من بناء نفسه وتلبية جميع إحتياجات أنشطتة الحيوية . وتحتفظ المادة الحية بوجودها عن طريق الإستفادة من المركبات الكيميائية المتاحة له في الوسط المحيط وتحويل تلك المركبات إلي مركبات بنائية تدخل في تكوين جسمها أو إلي مركبات أبسط تستخدم في تحقيق مختلف التفاعلات الحيوية اللازمة لجسم الكائن الحي وإخراج نواتج هدم وبناء وتحويل تلك المركبات خارج الجسم . وبذا يطلق إصطلاح التمثيل الغذائي Metabolism علي تلك الدورة المستمرة والتلقائية (ذاتية) التنظيم التي تحدث أثناء معيشة الكائن الحي والتي تكون مصحوبة ــ علي الأعم ــ بالتجديد الدائم لها . وعليه فيمثل التمثيل الغذائي عملية التحول التلقائي المنظم للمواد في الأجسام الحية بطريقة تلبي إحتياجات البقاء وإستمرار الحياة .

ومن الممكن أن تجري عملات تحويل المركبات الكيميائية وتفاعلها معا وهدم بعضها وبناء البعض الآخر في الأجسام الغير حية أيضا . غير أن الأجسام الغير حية لا تمتلك في هذه الحالة القدرة علي التجديد التلقائي والمستمر بل يقتصر حدوث تلك التحولات في المركبات الكيميائية فيها علي حدوث تغيير في الشكل أو التكوين فقط .

ونشأت الحياة حينما كان يعتري الأجسام في الغالب عمليات التغيير غير المنظم بنشأة أجسام لها طبيعة تكوينية تشبه إلي حد كبير الأجسام الغير حية إلا أن لها القدرة علي البقاء عن طريق قدرتها علي التغير الذاتي المستمر والإستخدام المنظم لمواد الوسط المحيط بها . وبذا سميت هذه الصورة من الأجسام بالكائنات الحية التي لها القدرة علي تمثيل المركبات الموجودة والمتاحة في بيئتها .

هذا ويتضح لنا شدة تعقيد ظاهرة الحياة بدرجة غير عادية. مما دعي إلي الإعتقاد بأن الحياة ما هي إلا القدرة علي تحقيق التفاعلات الكيميائية الحيوية داخل الأجسام والتي تحقق أو تلبي إحتياجات التفاعل والإستجابة التلقائية للتغيرات الحـــادثة

في البيئة الخارجية والتفاعل معها لتحقيق التوازن بينها لتقليل أو التغلب علي أي أثار ضارة لها مع الإحتفاظ بدرجة عالية من الثبات في مكونات البيئة الداخلية للكائن الحي. ولقد بينت الكتب السماوية بصفة عامة والقرآن الكريم بصفة خاصة نشأت الحياة بالنسبة للكائنات علي أنها قدرة التركيب البنائي للأجسام الغير حية علي الأداء بطريقة تمكنه من البقاء والإستمرار . فالتكوين التركيبي نشأ أولا ثم إكتسب القدرة علي التفاعل لتحقيق متطلبات الحياة والبقاء والإستجابة والتوافق مع مكونات البيئة لتحقيق ذلك . فالإنسان وهو أرقي الكائنات الحية خلق أولا من تراب "***إن مثل عيسي عند الله كمثل آدم خلقه من تراب ثم قال له كن فيكون***" (آل عمران الآية ٩٥) ثم من طين" ***هو الذي خلقكم من طين ثم قضي أجلا وأجل مسمي عنده ثم أنتم تمترون***" (الأنعام الآية ٢) ثم أصبح الطين لزق شديد ومتماسك" ***فإستفتهم أهم أشد خلقا أم من خلقنا إنا خلقناهم من طين لازب***" (الصافات الآية ١١) ثم يبس الطين وأصبح صلصال يصوت إذا نقر كالفخار" ***خلق الإنسان من صلصال كالفخار***" (الرحمن الآية ١٤) وتكون هذا الصلصال من حمإ مسنون أي من طين تغير وإسود من طول مجاورته للماء" ***ولقد خلقنا الإنسان من صلصال من حمإ مسنون***" (الحجر الآية ٢٦) ثم سواه علي هيئة إنسان ونفخ فيه من روحه فأصبح إنسان حي "***وإذ قال ربك للملائكة إني خالق بشرا من صلصال من حمإ مسنون (٢٨) فإذا سويته ونفخت فيه من روحي فقعوا له ساجدين (٢٩)***" (الحجر) هذه هي النشأة الأولي للمادة التي خلق منها الإنسان وهي نشأة تركيبية من تراب ثم من طين ثم من طين لازب ثم من صلصال كالفخار ثم صلصال من حمإ مسنون ثم تمت التسوية علي هيئة إنسان ثم كانت النشأة الوظيفية والتي تمت بنفخة من روح الله سبحانه وتعالي التي مكنت التركيب علي الأداء والبقاء بوسائل خاصة مثل السمع والأبصار والأفئدة وكلها وباقي الحواس الخمسة وسائل إتصال الكائن الحي بالبيئة الخارجية التي يعيش فيها تمكنه من الإحساس بأي تغير حادث حيث يتفاعل مع هذه التغيرات سلبا أو إيجابا للإستفادة منها أو إزالة آثارها السيئة والضارة . أما إستمرار النشأة فكانت من سلالة من ماء مهين . ولقد أجملت الأيات السابعة والثامنة والتاسعة من سورة السجدة ذلك " ***الذي أحسن كل شيئ خلقه***

وبدأ خلق الإنسان من طين (٧) ثم جعل نسله من سلالة من ماء مهين (٨) ثم سواه ونفخ فيه من روحه وجعل لكم السمع والأبصار والأفئدة قليلا ما تشكرون (٩) " هنا ينشأ حوار ديالكتيكي جدلي عن ماهية الروح التي تم نفخها غير أن المولي عز وعلا حسم هذا الجدل بأن جعل كل المفاهيم عن ماهية الروح من أمره ***"ويسئلونك عن الروح قل الروح من أمر ربي وما أوتيتم من العلم إلا قليلا "*** (الإسراء الآية ٨٥) . غير أن المفهوم المنطقي يشير إلي أنها المسئولة عن إكساب التكوين التركيبي القدرة علي الحياة والبقاء .

ومواكبة لإنجازات الهامة التي تحققت في مجال الكثير من العلوم مثل بيوكيمياء الكم والبيولوجيا الجزيئية والديناميكا الحرارية والوراثة العامة والوراثة السيتولوجية تم في العصر الحديث عمل محاولات عديدة لتحديد مفهوم وجوهر الحياة. فمن وجهة نظر بيوكيمياء الكم تعتبر الحياة إنعكاس للتحقق الديناميكي للخواص الكمية للذرات . وتأتي البيولوجيا الجزيئية لتوضيح عملية الإستنساخ Replication وتشير إلي أن الحياة ما هي إلا محصلة للتنظيم المتدرج للجزيئات الكبيرة (الأحماض النووية) التي تتميز بالإستنساخ والمعاودة الدورية للتمثيل الغذائي والتنظيم التام لعملية تمثيل الطاقة اللازمة لمختلف مناحي النشاط البيولوجي . وتختص هنا الأحماض النووية بدور كبير في إظهار خصائص الحياة .

وتعطي الوراثة أهمية خاصة عند تحليلها لجوهر الحياة إلي التنظيم التام للعمليات المتعلقة بإنتاج ونقل المعلومات داخل أجسام الكائنات الحية . وهكذا توصف الحياة علي أنها حالة عالية من الثبات للمادة التي تقوم بتحقيق التفاعلات والمحافظة عليها بإستخدام المعلومات التي تسجل كود خاص (شفرة خاصة) لحالة كل جزئ من الجزيئات .

وتعتبر أكثر خواص الكائنات الحية أهمية من وجهة نظر الديناميكا الحرارية هي خاصية الإتزان الديناميكي المستمر للحرارة (الطاقة) والقدرة علي الإحتفاظ بحالة عدم الإتزان الحراري المذكور عند مستوي معين . فإذا كانت النظم الغير حية تتميز بالوصول إلي الإتزان الحراري مع الوسط المحيط بها فإن النـظم الحـية تحاول علي

النقيض الإبتعادعن هذا الإتزان الحراري بحيث تحافظ بطريقة موجهة علي حالة عدم الإتزان الحراري مع الوسط المحيط .

وتبدو الحياة من وجهة نظر الوراثة السيتولوجية علي أنها تحقيق حالة من التكامل بين الأحماض النووية (DNA and RNA) والبروتينات علي إختلاف صورها في صورة أنظمة خاصة شديدة التخصص لها القدرة علي التنظيم الذاتي بالإضافة إلي قدرتها علي إستحداث صور المعلومات الوراثية المتكونة .

وعموما فإنه مما لا شك فيه أن كل الإتجاهات السابقة التي تحاول أن تعمق وتقترب من مفهوم الحياة تستحق الإهتمام حيث تفتح كل منها نواحي جديدة لمفهوم هذه الظاهرة المعقدة علي الرغم من إهتمام كل منها بناحية واحدة من النواحي التي يتميز بها مفهوم الحياة . وعلي قدر نتائج دراسة مفهوم الحياة سوف تتغير حتما مفاهيمنا عن دور المركبات الكيميائية المختلفة وأهمية مختلف العمليات في تحقيقها .

وتتميز الصورة البيولوجية لحركة المادة بوجود أنظمة ذاتية التنظيم وذاتية الإستحداث لتبادل المواد والطاقة مع الوسط المحيط. وطالما كان التحول المنظم للمواد يكمن وراء كل من عمليتي التنظيم الذاتي والإستحداث الذاتي ومدي مناسبة الظروف لحدوثها الأمر الذي يؤدي إلي إمداد النظام الحي ببعض المواد بصفة مستمرة وخروج بعض المواد الأخري فإن عملية التمثيل الغذائي تعتبر في نظرنا أهم عناصر الحياة .

وتنقسم عمليات التمثيل الغذائي Metabolism للمواد في أجسام الكائنات الحية إلي مجموعتين مميزتين من التفاعلات البيوكيميائية . الأولي تختص بإمتصاص وتجميع وتمثيل مواد الوسط المحيط والإستفادة منها في تخليق الوحدات البنائية والوظيفية لجسمه وتسمي بعمليات التمثيل الغذائي البنائي Anabolism بينما تختص المجموعة الثانية من التفاعلات بعمليات هدم عناصر الجسم الحي وإخراج نواتج هذا الهدم ــ التي تكون في الغالب ضارة بالجسم ــ إلي الخارج وتسمي بعمليات التمثيل الغذائي الهدمي Catabolism أو الهدم Dissimilation .

وعليه فالتمثيل الغذائي عبارة عن وحدة جدلية لعدد من العمليات المتضادة مثل عمليات التغذية والإخراج – والتمثيل والتحليل – والتخليق والهدم أي أن عمليات التمثيل الغذائي هي محصلة لعمليات البناء والهدم .

ويمثل التمثيل الغذائي سلسلة من العمليات المتضادة الكثيرة يكون بعضها فسيولوجية مثل التغذية والإخراج بينما يكون البعض الآخر عمليات طبيعية (فيزيائية) مثل الإنتشاف والإنتقال وبعضها الثالث عبارة عن عمليات كيميائية مثل التخليق والبناء والتحلل والهدم . ويسمي هذا القسم من عمليات التمثيل الغذائي الذي يتضمن التفاعلات الكيميائية التي تؤدي إلي تحول المركبات الكيميائية المستقلة أثناء تحليلها أو تخليقها أثناء عمليات النشاط الحيوي للكائن الحي بإسم التمثيل الغذائي الأوسط أو الوسيط Intermediate metabolism حيث تهتم الكيمياء الحيوية الديناميكية بدراسة هذا القسم من التمثيل الغذائي علي وجه الخصوص.

وتعتبر الخلية – وهي الوحدة البنائية الأساسية للكائنات الحية والتي تمتلك طبقا للمعلومات الحديثة تكوينا داخليا معقدا – مركزا لعشرات الآلاف من المواد المختلفة. حيث يوجد في أبسط الخلايا البكتيرية حوالي ٤٠ مليون جزئ من المركبات العضوية بالإضافة إلي عدد هائل من جزيئات الماء والأملاح المعدنية. ولا توجد هذه الجزيئات داخل الخلية في ترتيب منتظم فحسب بل توجد أيضا في حركة كيميائية وفيزيائية مستمرة . أما حركتها الفيزيائية المستمرة فتتحقق بفضل إحتواء الخلية علي عدد كبير من القنوات التي تربط أجزائها المختلفة ببعضها . أما حركتها الكيميائية فتنحصر في التحول المستمر للمواد عن طريق التفاعلات العديدة من هدم وتخليق البروتينات والأحماض النووية والكربوهيدرات والليبيدات ... وغيرها. ويتم تحفيز كل هذه التفاعلات وتوجيه مساراتها عن طريق مئات من الإنزيمات يعاونها – في أغلب الأحيان العديد من قرائن الإنزيمات حيث تسير هذه التفاعلات بتنسيق دقيق من حيث الزمن والسرعة والفراغ . حيث تسير بسرعات هائلة عند الحاجة وبطريقة ذاتية التنظيم. وبذا توجد بالخلية سلسلة حقيقية من عمليات التمثيل الغذائي التي تجري بصفة مستمرة طبقا لبرنامج محدد وموجه .

وتسير عمليات التمثيل الغذائي تحت شروط معينة وتفاعل مستمر بين المادة الحية (الكائن الحي) والمادة الغير حية (الوسط الذي يعيش فيه) وبذا يرتبط سير التمثيل الغذائي وطابعه في جسم الكائن الحي إرتباطا وثيقا مع ظروف البيئة الخارجية (الوسط الذي يعيش فيه الكائن الحي) ومتطلبات البيئة الداخلية (مكونات سوائل الجسم المختلفة) التي تتغير دائما بتغير الإحتياجات البنائية وإحتياجات الطاقة علي مدي فترات نشاط الكائن الحي وإحتياجاته الحيوية .

وتتميز الكائنات الحية بأن الميكانيكية الجزيئية لما يحدث بها من عمليات التشكيل والتحول والنسخ والهدم والبناء للمركبات العضوية المتخصصة مثل الأحماض النووية والبروتينات والليبيدات والكربوهيدرات ... وغيرها تكون فعالة خلال مدي زمني محدود فقط ومدي محدود من درجات الحرارة والضغط والإشعاع . ولا تتحقق هذه العمليات إلا بالإمداد الدائم للمواد اللازمة لعمليات التحول والإخراج الدائم والسريع للمواد التي تنتج وتصبح غير صالحة كمواد أولية لبناء الجسم .

ويتوقف المحافظة علي النشاط المتخصص لآليات تحويل المواد في الخلية عند مستوي معين ــ علاوة علي ما تقدم ــ علي الإستحداث المستمر للأجزاء المكونة لهذه الآليات في عمليات التمثيل الغذائي المتكاملة . . حيث يمثل كل كائن حي نظاما ذاتي التنظيم والتكيف والتوافق يتغير بإنتظام عند تغير ظروف الوسط المحيط التي يتفاعل معها الكائن الحي وبذا يتأثر إتجاه نوع التمثيل الغذائي أثناء عمليات النشاط الحيوي للكائن الحي بالعوامل الداخلية (الثابتة في الغالب) والخارجية (المتغيرة في كثير من الأحيان).

تمثيل الطاقة
Energy Metabolism

الطاقة الحرة للمواد ودورها في تمثيل الطاقة :

مما يجدر الإشارة إليه عدم تحقيق التمثيل الغذائي للمواد دون أن يصاحبه تمثيل للطاقة Energy metabolism . وتحتوي كل المركبات العضوية التي تدخل في تركيب المادة الحية علي مخزون معين من الطاقة إتفق علي تسميتها بالطاقة الحرة Free nergy.ويختلف منسوب الطاقة الحرة للمواد الأولية (الداخلة في التفاعل) عن منسوبها في نواتج التفاعل وبذا يعاد توزيع الطاقة الحرة ــ أثناء عمليات تحولات المواد بين مكونات مخلوط التفاعل . أي يحدث بذلك ما يسمي بتمثيل الطاقة بين المواد Energy metabolism between substances

الروابط الكيميائية بين الذرات كحوامل رئيسية للطاقة الحرة :

تعتبر الروابط الكيميائية بين الذرات الحوامل الرئيسية للطاقة الحرة في المواد العضوية . لذا فمن الطبيعي أن يتغير منسوب الطاقة الحرة للمركب بتحول الروابط الكيميائية داخل الجزئ . ونقدم في الجدول التالي قيم المحتوي الحراري لأهم الروابط الإشتراكية الموجودة في المركبات العضوية والتي تحسب علي أساس كونها قيم حرارة التفكك للرابطة الإشتراكية بين الذرات مقدرة بالكالوري :

الرابطة	حرارة التفكك	الرابط	حرارة التفكك
C – C	58.6	C = S	103
C = C	100	C – H	87.3
C ≡ C	123	H – H	103.4
C – O	70	H – O	110.2
C = O	149	H – N	83.7
C – N	48.6	H – S	87.5
C = N	94	H – P	63
C ≡ N	150	N – N	20
C – S	54.5	O – O	34.9

ويمكن حساب حرارة التفاعل بإيجاد الفرق بين مجموع حرارة الروابط التي تفككت ومجموع الحرارة اللازمة لتكوين الروابط الجديدة أثناء التفاعل .

وفيما يلي نعطي مثلا لمقدار حرارة بعض التفاعلات الشائعة مقدرة بالكالوري :

Oxidation	Glucose + $6O_2$ → $6CO_2$ + $6H_2O$	-673.0
Hydrlysis	Sucrose +H_2O → Glucose + Fructose	- 4.8
	Glucose-6-phosphate + H_2O→ Glucose + phosphate	- 3.0
Ionization	CH_3- COOH +H_2O → CH_3- COO^- +H_3O	+1.15
	NH_3- COOH +H_2O → NH_3- COO^- +H_3O	+10.8

ويلاحظ أن قيمة الطاقة تكون سالبة في تفاعلات الأكسدة والتحليل المائي أي أن التفاعل يحدث مصحوبا بإنطلاق طاقة أي أنها تفاعلات منتجة للطاقة ***Exergonic*** بينما تكون قيمة الطاقة موجبة في تفاعلات التأين أي أنها تحدث مصحوبة بإمتصاص الطاقة أي أنها تفاعلات مستهلكة للطاقة ***Endergonic*** .

وتتوقف قيم الطاقة الناتجة أو المستخدمة في التفاعلات علي قيم طاقة الروابط Bond energy للجزيئات وتتوقف قيم طاقة الرابطة علي نوع الذرات المشتركة فيها ونوع الرابطة كما بينا في الجدول السابق .

أنواع الروابط من مفهوم قيم الطاقة فيها :

تعتبر الرابطة رابطة عادية من حيث منسوب الطاقة إذا كان منسوب الطاقة الحرة للمركب عند تكوين أو هدم الرابطة الكميائية ذو قيمة لا تتعدي ٣٠٠٠ كالوري/جزئ (كالوري/مول) من المادة المتحولة. غير أنه أثناء تكوين بعض الروابط يتغير منسوب الطاقة الحرة في جزيئات عدد من المركبات العضوية بدرجة أكبر بكثير من هذه الحدود حيث تقدر بحوالي ٦٠٠٠: ١٠٠٠٠ كالوري مول أو أكثر من ذلك وتسمي هذه المركبات بالمركبات ذات الطاقة العالية High energy compounds بينما تسمي الرابطة التي تنتج عند تحولها حدوث تغيرات كبيرة في ميزان الطاقة الحرة للمادة بإسم الروابط ذات الطاقة العالية High energy bonds حيث يرمز لها بـــ (~)

لتمييزها عن الروابط العادية (–) . وفيما يلي بعض المواد العضوية التي تتبع النوع الأول (ذات الروابط العادية) وأخري تتبع النوع الثاني (ذات الروابط العالية الطاقة) ونوضح في كل حالة قيم التغيرات في الطاقة الحرة في إتجاه الإنخفاض عند تحول المواد في تفاعلات التحليل المائي عند درجة حموضة (pH) = ٧ والقيم هنا مقدرة بالكالوري / مول وضعت داخل القواس .

١) مركب الجلسيروفوسفات (٢١٠٠) Glycerophosphate

$$CH_2OH-CHOH-CH_2-O-P(=O)(OH)OH + H_2O \longrightarrow CH_2OH-CHOH-CH_2OH + HO-P(=O)(OH)OH$$

٢) جلوكوز–٦– فوسفات (٢٦٠٠) Glucose - 6 - phosphate

٣) جلوكوز–١– فوسفات (٤٣٠٠) Glucose - 1 - phosphate

ولعل من أمثلة التفاعلات التقليدية التي يمكن التدليل علي صحة المعادلة السابقة هي تفاعلات أسترة Estrification كحول الإيثانول مع حمض الخليك :

ethanol + acetic acid→ Ethyl acetate + water

فعند خلط الإيثانول مع حمض الخليك فإن معدل التفاعل يمكن إيجاده طبقا للمعادلة التالية

$$\text{Rate of reaction} = \kappa_{+1}\,[\text{ethanol}]\,[\text{acetic acid}]$$

وباستمرار التفاعل ينخفض تركيز الإيثانول وحمض الخليك لإستخدامهما في تكوين خلات الإيثيل وبالتالي ينخفض معدل التفاعل وفي نفس الوقت تتراكم خلات الإيثيل والماء الناتجة عن التفاعل . وحيث أن هذا التفاعل عكسي فإن نواتج التفاعل يمكن أن تتفاعل معا لإنتاج المواد الأصلية الداخلة في التفاعل :

Ethyl acetate + water → ethanol + acetic acid

ويكون معدل التفاعل العكسي كالآتي :

$$\text{Rate of reaction} = \kappa_{-1}\,[\text{ethyl acetate}]\,[\text{water}]$$

وباستمرار تراكم خلات الإيثيل يزيد معدل التفاعل العكسي حتي يصبح مساويا لمعدل التفاعل الأصلي عندئذ نصل إلي ما يسمي بالتوازن الديناميكي Dynamic equilibrium وعنده يتم توازن معدل تفاعل تحول الإيثانول وحمض الخليك إلي خلات الإيثانول والماء مع معدل التفاعل العكسي (تحول خلات الإيثيل والماء إلي الإيثانول وحمض الخليك) عندئذ لا يحدث أي تغيير في تركيزات أي من المواد المشاركة في التفاعلات وبذا يصبح :

$$\kappa_{+1}\,[\text{ethanol}]\,[\text{acetic acid}] = \kappa_{-1}\,[\text{ethyl acetate}]\,[\text{water}]$$

أي أن :

$$\frac{[\text{ethyl acetate}]\,[\text{water}]}{[\text{ethanol}]\,[\text{acetic acid}]} = \frac{\kappa_{+1}}{\kappa_{-1}} = K$$

وحيث أن κ_{+1} و κ_{-1} ثوابت فإن نسبتهما يجب أن تكون ثابتة لذا تسمي بثابت الإتزان Equilibrium constant of the reaction (K) ويمكن الوصول إلي ثابت الإتزان المشار إليه بالمعادلة السابقة بالطبع إذا بدأنا التفاعل بالماء وخلات الإيثيل مع السماح باستمرار التفاعل في الإتجاه العكسي .

أهمية ثابت الإتزان The significance of K :

تشير (K) إلي النسبة بين المواد الناتجة من التفاعل والمواد الداخلة في التفاعل عند الوصول إلي حالة الإتزان وهي في الوقت نفسه النسبة بين ثوابت التفاعل الأصلي والتفاعل العكسي . ولكنها لا تعطينا أي مفهوم حول حجم أو قيمة أي من الثوابت وبمعني آخر فإنها تخبرنا عن أي النسب التي ستكون عليها كل من المواد الداخلة في التفاعل والمواد الناتجة منه عند حدوث التوازن . ولكنها لا تعطي أي إشارة عن المعدل الذي عنده سيتم الوصول إلي التوازن فالتعبير :

$$K = \frac{[\text{ethyl acetate}]\,[\text{water}]}{[\text{ethanol}]\,[\text{acetic acid}]}$$

يمكن الحصول عليه من مجرد إفتراض الديناميكية الحرارية دون إستخدام ثوابت السرعة علي الإطلاق. وتبعا لذلك لا تتوقف قيمة (K) علي الطريق أو الآلية التي يتم بها تحويل المواد الداخلة في التفاعل إلي مواد ناتجة عن التفاعل والعكس بالعكس . وبالطبع لا يتم تعديله أو تغييره بوجود المحفزات Catalysts حيث ستؤثر علي معدلات التفاعل الأصلي والعكسي بدرجة متساوية . ويجدر الإشارة إلي أنه لا يوجد فرق واضح ومحدد بين التفاعلات العكسية والتفاعلات الغير عكسية . ونظريا كل التفاعلات عكسية وأن الذي يصطلح علي أنه تفاعل غير عكسي هو التفاعل الذي يكون التفاعل العكسي فيه بطئ جدا بالنسبة إلي التفاعل الأصلي إلي درجة يمكن معه تجاهله ومثل هذا التفاعل يكون له مع هذا قيمة محددة لثابت التفاعل وفي بعض الأحيان يكون من المهم معرفة قيمة هذا الثابت .

ومن وجهة النظر البيولوجية يكون لثابت الإتزان للتفاعل فائدة لأنه يشير إلي الإتجاه الذي يكون عليه التفاعل خارج الجسم . وسنوضح ذلك بالأمثلة الآتية :

١) تعتبر فسفرة الجلوكوز علي حساب الـــ ATP واحد من أكثر التفاعلات البيولوجية المعروفة جيدا ATP

$$\text{Glucose+ATP} \rightleftharpoons \text{Glucose-6-phosphate+ADP}$$

وحيث نصل إلي ثابت إتزان قدره K = 1600 عندما

$$\frac{\text{Glucose-6-phosphate+ADP}}{\text{Glucose+ATP}} = 1600$$

أي عندما يتم تحويل كل مواد التفاعل كلية . وبناء عليه يكون هذا التفاعل الطريقة الفعالة لتحويل الجلوكوز إلي جلوكوز-٦- فوسفات وتحويل الـــ ATP إلي ADP . ومن جهة أخري إذا حاولنا دفع التفاعل في الإتجاه العكسي فإننا نصل إليه بمجرد تحويل كمية صغيرة من الجلوكوز-٦ - فوسفات والـــ ADP إلي جلوكوز و ATP . فإذا إعتبرنا حينئذ أن هذا التفاعل العكسي تفاعلا منفصلا فإننا يجب أن نعتبر التفاعل الأصلي تفاعلا غير عكسيا كالآتي :

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \longrightarrow \text{Glucose -6- phosphate} + \text{ADP}$$

٢) يمكن فسفرة البيروفات من الناحية النظرية علي حساب الـــ ATP بنفس الطريقة مثل فسفرة الجلوكوز :

$$\text{Pyrovate} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{Phosphopyrovate} + \text{ADP}$$

ولكن ثابت الإتزان لهذا التفاعل $K = 0.0005$ أي أننا نصل إلي حالة الإتزان عندما

$$\frac{[\text{Phosphopyrovate}]\,[\text{ADP}]}{[\text{Pyrovate}]\,[\text{ATP}]} = 0.0005$$

إي عندما تتحول كمية ضئيلة جدا من المواد الداخلة في التفاعل إلي مواد ناتجة عن التفاعل . وعليه من الواضح فإن هذا لن يكون من المعقول أن يكون طريقة عملية لتحويل البيروفات إلي فوسفوبيروفات أو تحويل الـــ ATP إلي ADP ومن ناحية أخري إذا حاولنا تحويل هذا التفاعل إلي الإتجاة العكسي فإننا لن نصل إلي حالة الإتزان إلا عندما يتم تحويل كل الفوسفوبيروفات والـــ ADP إلي بيروفات و ATP . وعليه فإن هذا التفاعل مثله مثل التفاعل السابق يمكن إعتباره فعليا تفاعلا غير عكسيا ولكن في الإتجاه العكسي .

$$\text{Pyrovate} + \text{ATP} \longleftarrow \text{Phosphopyrovate} + \text{ADP}$$

٣) ويكون الإتزان في المثالين السابقين ـــ بشكل واضح ـــ إما في صالح التفاعل الأصلي أو التفاعل العكسي . ولكن يوجد العديد من الأمثلة التي يكون فيها توازن بالفعل . فمثلا يتحول كل من الجلوكوز-٦- فوسفات والفراكتوز-٦-فوسفات إلي بعضهما البعض :

$$\text{Glucose-6-phosphate} \rightleftharpoons \text{Fructose-6-phosphate}$$

ويكون ثابت الإتزان لهذا التفاعل $K = 0.45$ وعليه فإنه عند حالة الإتزان يكون :

$$\frac{[\text{Glucose-6-phosphate}]}{[\text{Fructose-6-phosphate}]} = 0.45$$

وعليه إذا بدأنا التفاعل بالـ Glucose-6-phosphate فلا يمكن أن نصل إلي الإتزان حتي يتحول كمية ضخمة من الـ Glucose-6-phosphate إلي Fructose-6-phosphate وعلي العكس من ذلك إذا بدأنا التفاعل بالـ Fructose-6-phosphate فلا يمكن الوصول إلي الإتزان إلا بعد أن تتحول كمية ضخمة من الـ Fructose-6-phosphate إلي الـ Glucose-6-phosphate وعليه يمكن إعتبار هذا التفاعل علي أنه تفاعل عكسي حر. من ذلك نري أن ثابت الإتزان يمكن إعتباره تعبير رقمي لإنعكاس التفاعل . وتدل القيمة القريبة من الواحد الصحيح علي أن التفاعل عكسي بالفعل كما في المثال الثالث أما إذا كانت القيمة أكثر من الواحد الصحيح (كما في المثال الأول) فإن ذلك يدل علي أن التفاعل في إتجاه واحد في الغالب . ويعتبر ثابت الإتزان في أغلب الأحيان دليل حقيقي علي الإتجاه الذي يسير فيه التفاعل في الكائنات الحية . وعليه فبالنسبة للثلاثة أمثلة السابق ذكرها :

المثال الأول : يسير التفاعل في الإتجاه الأمامي .

المثال الثاني : يكون التفاعل في الغالب في الإتجاه العكسي .

المثال الثالث : يكون التفاعل في الإتجاهين .

وبالرغم من هذا يكون هناك إستثناء من هذه القاعدة . ولعل هذه الإستثناءات هو إختزال البيروفات إلي لاكتات علي حساب قرين الإنزيم النيوكلوتيدي NADH كالآتي

$$\text{Pyrovate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{Lactate} + \text{NAD}^+$$

ويكون ثابت الإتزان لهذه التفاعل $K = 20000$ وذلك عند درجة حموضة ٧ وبذلك يمكن أن نتوقع سير التفاعل في الكائن الحي إلي الأمام فقط . ولكن في الخلايا الحية وعلي الرغم من عدم ملائمة ثابت الإتزان فإننا نجد أن التفاعل يسير في الإتجاه المعاكس أيضا . ويمكن فهم هذه الظاهرة بشكل أحسن إذا وضعنا في الإعتبار ماذا

سيحدث إذا بدأنا التفاعل باللاكتات والـــ NAD^+ . فمن الواضح أن نسبة قليلة من اللاكتات يمكن أن تختزل بواسطة NAD^+ ولكن سرعان ما تتكون كمية كافية من الـــ NADH والبيروفات لتعطي النسبة المطلوبة للتوازن :

$$\frac{[lactate][NAD^+]}{[Pyrovate][NADH]} = \frac{20000}{1}$$

وبذا يقف التفاعل . ومع ذلك إذا لم يسمح للبيروفات والـــ NADH من التراكم بإزالتها أولا بأول بعد تكوينها فإن كمية أكبر من اللاكتات والـــ NAD^+ سيتم تحويلها إلي بيروفات وNADH وسوف يسمح إستمرار إزالة البيروفات والـــ NADH للتفاعل بأن يسير إلي ما لا نهاية . وقد يتم إزالة البيروفات والـــ NADH بنقلها بعيدا عن مكان التفاعل أو قد تزال بطريقة كيميائية بتحويلها إلي مركبات أخري . ولا يهم هنا فهم طبيعة آلية الإزالة بل يجب أن تكون مع ذلك أكثر كفاءة طالما يؤدي تراكم البيروفات والـــ NADH ولو بكميات صغيرة جد ا إلي إحداث التوازن ويقف التفاعل وقد يكون ذلك لكون إحتياجات آليات الإزالة غاية في الدقة بحيث يصبح من النادر عملها في التفاعلات البيوكيميائية بهذه الطريقة وعلي الأخص في الإتجاه العكسي الذي يتفق مع ثابت الإتزان .

تغيرات الطاقة في التفاعلات الكيميائية

Energy changes in chemical reactions

إن أبسط السمات في التفاعلات الكيميائية أنها جميعا مرتبطة بتغيرات في الطاقة. ولعل قدرة الخلايا الحية لتحويل الطاقة الحرة للتفاعلات الكيميائية مباشرة إلي صور أخري من الطاقة دون إستخدام أي وسيلة أخري ــ فيها ضياع للطاقة ــ لتحويلها أولا إلي حرارة . وتلك من أبرز صفات تلك الخلايا الحية . ومن أوضح الأمثلة علي هذا هي العضلة . فيتتابع إنقباض وإنبساط العضلة ليعطي شغلا ميكانيكيا كما تفعل ماكينات البخار مستخدمة في ذلك الطاقة اللازمة لها مباشرة من التفاعلات الكيميائية . فهي بذلك تشبه فعل بطارية العربة . وسوف نسوق أمثلة أخري للإستخدام المباشر للطاقة الكيميائية في الجسم . ومن أهم هذه الأمثلة هي قابلية العديد من الخلايا الحصول علي مواد ذائبة . فيمكن إعتبار الخلايا الجدارية للطبقة المخاطية للجهاز الهضمي مضخات

لأيونات الإيدروجين (H^+) داخل فراغ الغدة الهضمية . وتضخ خلايا الأنيبيبات الكلوية أيونات الصوديوم (Na^+) ويتطلب نقل هذه الأيونات طاقة يتم الحصول عليها من الطاقة الحرة للتفاعلات الكيميائية . ويتطلب الحصول علي الطاقة أنشطة من الخلايا للحصول عليها من تفاعلات كيميائية مماثلة وعلي الأخص من التحليل المائي لمركب الـ ATP كالآتي :

$$ATP + H_2O \rightleftarrows ADP + P_i \qquad K = 250000$$

(يرمز دائما للفوسفات الغير عضوي بـ P_i

التفاعلات الكيميائية داخل الخلايا
Chemical reactions inside the cell

نري أنه من المفيد أن نقدم بعض التعميمات البسيطة قبل أن نتناول قليل من التفاصيل عن التفاعلات الكيميائية التي تجري داخل الخلية الحية .

١) تجري هذه التفاعلات بصفة مستمرة وعلي إمتداد حياة الخلية .

٢) تظل تركيزات المواد الداخلة في التفاعلات والمواد الناتجة ثابتة إلي حد ما .

ولعل عملية تحليل مركب الـ ATP مائيا (كما يحدث في المخ) خير دليل علي ذلك :

$$ATP + H_2O \rightleftarrows ADP + P_i \qquad K = 250\,000$$

ويجدر بنا أن نذكر أن تحليل أو تكسير الـ ATP بهذه الطريقة أو بغيرها يكون مستمرا ومتوازيا مع عمليات أخري يتم عن طريقها إعادة تكوين الـATP . وببساطة يحدث التوازن بين التفاعلات التي يتكون عن طريقها الـ ADP والـ P_i وتلك التفاعلات التي عن طريقها يتم إزالتهما . ففي مخ الفأر يجب أن تستمر هذه التوازنات حتي يظل تركيز المواد الداخلة والناتجة من التفاعلات ثابتا عند القيم التالية

المركب	التركيز بالمول
ATP	0.002
ADP	0.0005
P_i	0.005

وعليه تكون النسبة بين نواتج التفاعل إلي المواد المتفاعلة هي :

$$\frac{[ADP][P_i]}{[ATP]} = \frac{[0.0005][0.005]}{[0.002]} = 0.00125$$

وتختلف هذه النسبة عن النسبة 250 000 اللازمة لحدوث التوازن . حيث أن تركيز الـــ ATP مرتفع بالنسبة لتركيز كل من الـــ ADP والـــ P_i . وتبعا لذلك — وتحت هذه الظروف — يتيح التحليل المائي للـــ ATP طاقة حرة . وكما سبق أن ذكرنا تعتمد كمية الطاقة الحرة علي المدي الذي تختلف فيه النسبة بين المواد الداخلة والمواد الناتجة من التفاعل عن تلك المتحصل عليها عند نقطة التوازن . ولنكون أكثر دقة نصورها بالعلاقة التالية :

$$\text{Free energy change } (\Delta G) \text{ Klojoules (KJ) Mole} = 5.9 \log_{10} \frac{\text{Actual ratio}}{\text{Equilibrium ratio}}$$

$$= 5.9 \log_{10} \frac{0.00125}{250\ 000} = \log 5 \times 10^{-9}$$

$$= -49.0 \text{ Kilojoules (KJ) / mole}$$
$$= -13000 \text{ calories / mole}$$

ويجب الإشارة أنه علي الرغم من أن الطاقة متاحة إلا أنها تكون سالبة . ولسوء الحظ فإنه نادرا ما يكون التركيز المضبوط للمواد الناتجة والمستخدمة في التفاعل معروفا. وتحت هذه الظروف يكون الأوفق حساب التغيير في الطاقة الحرة عندما تكون جميع تركيزات نواتج التفاعل والمواد الداخلة فيه مقدارها ١ مول وبذا تصبح المعادلة :

$$\Delta G = 5.9 \log \frac{1}{K} = -5.9 \log k$$

ويطلق علي هذه القيمة من التغيير في الطاقة الحرة (ΔG) التغيير القياسي في الطاقة الحرة (ΔG^o) ولا يوجد مثل هذه التركيزات العالية في الخلية التي تصل إلي ١ مول ومع هذا يعطي التغيير القياسي الطاقة تقريب غاية في الأهمية . ففي حالة التحليل المائي للـــ ATP تكون قيمة التغيير القياسي في الطاقة الحرة (ΔG^o)

$$\Delta G^o = -5.9 \log 250\ 000$$
$$= -31.8 \text{ KJ /mol } (-7600 \text{ calories / mole})$$

الأهمية البيوكيميائية للتغيير القياسي في الطاقة الحرة (ΔG^o) :

يعطي التغيير القياسي للطاقة الحرة قيمة مناسبة ومقربة لكمية الطاقة المتاحة من التفاعل داخل الجسم . إن عدد التفاعلات التي منها تستطيع الخلية الإستفادة من الطاقة الحرة الناتجة عنها وإستخدامها من الناحية النظرية بطريقة مباشرة أو غير مباشرة محدودة للغاية . وما يعني البيوكيميائيون أساسا هو التغيير القياسي في الطـــاقة الحرة (ΔG^o) الناتجة من العلاقة مع ثابت الإتزان (K) :

$$\Delta G^o = -5.9 \log K$$

فإذا عرفنا قيمة أحدهما أمكننا حساب قيمة الآخر . فمثلا :

Glucose + ATP ⟷ Glucose-6-phosphate + ADP   K = 1600

$\Delta G^o = -5.9 \log K$
$= -5.9 \log 1600$
$= -18.9$ KJ / mol = - 4400 calories / mole

Pyrovate + ATP ⟷ Phospopyrovate + ADP   K = 0.00016

$\Delta G^o = -5.9 \log K$
$= -5.9 \log 0.00016$
$= +22.4$ KJ / mol = +(5400 calories / mole)

Glucose-6-phosphate ⟷ Fractose-6-phosphate   K = 0.045

$\Delta G^o = -5.9 \log K$
$= -5.9 \log 0.045$
$= +2.5$ KJ / mol = (+ 500 calories / mole)

Sucrose + H_2O ⟷ Glucose + Fructose   K = 10000

$\Delta G^o = -5.9 \log K$
$= -5.9 \log 10000$
$= -23.6$ KJ / mol = (- 5500 calories / mole)

إن التقدير التجريبي لثابت الإتزان K أو التغيير القياسي في الطاقة ΔG^o معرض لأخطاء لا يستهان بها لذا فلأرقام بين الأقواس أرقام تقريبية .

وتوضح هذه الأمثلة أن التفاعلات العكسية لها قيمة ΔG^o صغيرة أما التفاعلات التي يكون الإتزان في صالح إتجاه التفاعل إلي الأمام تكون لها قيمة ΔG^o سالبة ويطلق

عليها التفاعلات المصاحبة لإنطلاق الطاقة ***Exergonic*** أما التفاعلات التي يكون الإتزان فيها في صالح التفاعل العكسي تكون لها قيم ΔG^o موجبة ويطلق عليها التفاعلات المصاحبة لأخذ الطاقة ***Endergonic***

وعليه تدل قيمة ΔG^o (التغيير القياسي في الطاقة) ــ مثلها في ذلك مثل قيمة ثابت الإتزان K ــ علي إنعكاس التفاعل (reversibility) غير أن الميزة الأكبر لثابت الإتزان K هو قيمتها المضافة (Addetive) وعليه يمكن للفوسفوبيروفات أن تتفاعل مع الـــ ADP لتعطي بيروفات وATP ويمكن للـــATP الناتج من هذا التفاعل أن يتفاعل مع الجلوكوز ليعطي جلوكوز-٦-فوسفات و ADP

Phosphopyrovate + ADP ⟷ Pyrovate + ATP
ΔG^o = - 22.6 KJ/mol (- 5400 calories /mol)
Glucose + ATP   Glucose-6-phosphate + ADP
ΔG^o = - 18.4 KJ/mol (- 4400 calories /mol)

وعند إضافة المعادلتين معا فإنه يمكن شطب الـــ ADP's والـــ ATP's وتصبح النتيجة الكلية هي :

Phosphopyrovate + Glucose ⟷ Glucose-6-phosphate + pyrovate

وبالمثل عند إضافة قيمة الـــ ΔG^o في كلا المرحلتين فإن قيمة الـــ ΔG^o لكل العملية هي :

(- 22.6) + (- 18.4) = - 41.0 KJ/mol (- 9800 calories / mole)

وتعتبر هذه الطريقة من التناول مفيدة لتوضيح وشرح الآلية التي عن طريقها يتم بناء الجزيئات المعقدة في جسم الكائن الحي . وأحسن مثال يمكن أن يساق في هذا الصدد هو تخليق الجليكوجين من الجلوكوز . ونظريا يتحقق ذلك بفرض إزدواج جزئ من الجلوكوز مع آخر مع خروج ماء . ويعطي تكرار هذه العملية تكوين سلسلة بأي طول مطلوب . وإمتداد سلسلة الجليكوجين بوحدة جلوكوز مفردة

$$\text{Glucose} + (\text{Glucose})_n = (\text{Glucose})_{n+1} + H_2O$$

لها قيمة تغيير قياسي في الطاقة قدره $\Delta G^o = +12.6$ KJ /mol وعليه يلزم وجود آلية أخري لهذا التفاعل . ويمكن تلخيص العملية المعقدة كالآتي علما بأن كل قيم الـ ΔG^o تقريبية

Glucose + ATP $\rightleftharpoons$ Glucose-6-phosphate + ADP
ΔG^o = - 18.4 KJ / mole

Glucose-6-phosphate $\rightleftharpoons$ Glucose-1-phosphate
ΔG^o = + 6.7 KJ/mole

Glucose-1-phosphate + UTP $\rightleftharpoons$ UDP-Glucose + PP_i
ΔG^o = 0 KJ/mole

PP_i + H_2O $\rightleftharpoons$ $2P_i$
ΔG^o = - 31.4 KJ/mole

UDP-Glucose + $(Glucose)_n$ $\rightleftharpoons$ $(Glucose)_{n+1}$ + UDP
ΔG^o = - 16.7 KJ/mole

وعند جمع الخمسة معادلات السابقة ببعضها :

Glucose + $(Glucose)_n$ + ATP+UTP+H_2O $\rightleftharpoons$ $(Glucose)_{n+1}$+ ADP+UDP+$2P_i$
ΔG^o = - 18.4 +6.7 + 0 - 31.4 - 16.7 = - 59.8 KJ/mole

إن المهم في هذا التتابع المركب أن يكون الإتزان الكلي ـــ بشكل غالب ـــ في صالح تكوين الجليكوجين ويبين ΔG^o سبب حتمية حدوث ذلك . وفي الواقع فإن تتابع التفاعل يعطي نتيجتين عكسيتين . من ناحية ترتبط وحدتين من الجلوكوز معا . ولهذا كما رأينا قيمة ΔG^o مساوية للقيمة +٦ر١٢ جول / مول ومن ناحية أخري تنفصل مجموعات الفوسفوريك الطرفية للـ ATP و UTP حيث يعطي ذلك كمية من الطاقة المتاحة قدرها ٨ر٣١ كيلوجول / مول /جزئ بمجموع كلي ٦ر٦٣ كيلوجول / مول للجزيئين ويمكن إعتبار العملية الثانية عملية يتم بها توفير الطاقة للعملية الأولي لآنها توفر قدر من الطاقة يفوق ما هو مطلوب . والتفاعل الكلي تفاعل غيرعكسي .

وسنبين فيما بعد أن التخليق الحيوي لا يشمل عديد التسكر فقط بل يشمل أيضا تكوين جزيئات معقدة أخري مثل الليبيدات والبروتينات والأحماض النووية بطريقة مماثلة أي تكسير الـ ATPأو نيوكلوسيدات ثلاثية الفوسفات أخري Nucleosods triphosphate ولإستمرار هذه التفاعلات يجب حدوث إمداد مستمر للنيوكلوسيدات الثلاثية وعلي الأخص الـ ATP . وسنبين فيما بعد مصدر هذا الإمداد . ويكفي هنا أن نقول أن الكيمياء الحيوية الحديثة تعني بشكل كبير بالطريقة التي تترافق بها كل من التفاعلات المستخدمة للطاقة ***Endergonic*** مع التفاعلات المنتجة للطاقة ***Exergonic*** . وتعتبر مركبات مثل الـ ATP مهمة من الناحية العملية في هذا الصدد . وسبب أهمية هذه المركبات في الكمية الكبيرة من الطاقة التي يتيحها التحليل المائي لروابط البيروفوسفات في الـ ATP والتي تفوق كمية التغير القياسي في الطاقة ΔG^o اللازمة لتكوين معظم الروابط البيوكيميائية الأخري . ولأن التحول الحادث في الـ ATP إلي ADP + الفوسفور العضوي ($2P_i$) يتيح طاقة كافية للقيام بمعظم تفاعلات التخليق الحيوي ولهذا السبب يوصف الـ ATP علي أنه مركب عالي الطاقة أو من المركبات الغنية بالطاقة والتي يمكن مقارنتها بالجلوكوز -١- فوسفات ذو قيمة تغير قياسي في الطاقة مقدارها ١٢ر٦ كيلوجول/مول . ويوجد العديد من مركبات غنية بالطاقة أخري تم التنويه عنها .

التفاعلات الكيميائية والتغيرات في الطاقة الحرة
Chemical reactions and free energy changes

يبرز تساؤل دائما عن ماهية العوامل التي تحدد قيمة التغيير القياسي في الطاقة ΔG^o لأي تفاعل . إن أهم تلك العوامل هو طبيعة الروابط الموجودة والقابلة للتكسير والروابط الجديدة المتكونة . إن المثل البسيط ذو الأهمية البيولوجية الخاصة هو أكسدة الدهن بواسطة الأكسوجين الجزيئي . فالدهن الحيواني يتكون بصفة سائدة من هيدروكربونات برافين مشبعة طويلة السلسلة Long , saturated , paraffin hydrocarbon ويمكن تصوير أكسدتها كما يلي :

$$C_{17}H_{35}COOH + 26\ O_2 \longrightarrow 18\ CO_2 + 18\ H_2O$$

وترجع الكمية الكبيرة جدا من التغيير في الطاقة لهذا التفاعل إلي حد كبير إلي الحقيقة القائلة بأن الروابط التي يتم كسرها وهي C - C , C - H , O = O تكون أقل قوة وثباتا من تلك الروابط المتكونة . ويعطي هذا في المقابل مثال علي الظاهرة العامة أن الروابط مثل C - C , C - H , O = O التي يتساوي فيها الإلكترونات المرتبطة بالذرات التي ترتبط بها تكون أقل قوة وثباتا من الروابط C=O , H=O التي تكون فيها الإلكترونات المرتبطة منجذبة إلي أحد الذرات (الأكسوجين في هذه الحالة) أكثر من إرتباطها بالذرات الأخري .

إن ثاني عامل رئيسي محدد لقيمة ثابت الإتزان K أو التغير القياسي في الطاقة ΔG^o للتفاعلات البيوكيميائية هو الدرجة التي يشترك فيها التفاعل في تكسير المركب وترتيب هذا التكسير الذي إما أن يشمل التركيب أو تكوين هذا التركيب من وحدات أبسط . فإذا تساوت بقية العوامل فإن الإتزان لهذا التفاعل يميل إلي أن يكون في صالح تكسير التركيب المعقد أكثر من تكوينه . بينما لا يمكن لنا مواجهة هذا الترتيب ذو الأهمية القصوي بطريقة شائعة في تركيب بعض المركبات مثل البروتينات في معظم التفاعلات التي سنعني بها فيما بعد . ويمكن قياس الأهمية النسبية لهذه العوامل من مثال أكسدة الجلوكوز :

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \longrightarrow 6CO_2 + 6H_2O$$

ويبلغ التغيير القياسي للطاقة في هذه الحالة (ΔG^o = + 2870 KJ/mole) ترجع منها ٢٨٢٠ كيلوجول / مول إلي إحلال الروابط C = O , H - O محل الروابط C - H , C - C and O = O وترجع ٥٠ كيلو جول / مول فقط إلي تكسير جزئ الجلوكوز ليعطي تراكيب أبسط مثل CO_2 و H_2O وفي الغالب تكون الروابط الجديدة المتكونة مشابهة للروابط القديمة المتكسرة كما في حالة التحليل المائي لأي إستر .

الأكسدة الحيوية
Biological Oxidation

لقد أوضحت الأبحاث الكيميائية التقليدية التي أجراها كل من بريستلي Priestly ولافوازييه Lavoisier وآخرون في نهاية القرن الثامن عشر أنه أثناء عملية التنفس في الحيوانات يتم أخذ الأكسوجين وخروج ثاني أكسيد الكربون بدلا منه . وبذا تتشابه عملية التنفس مع عملية الإحتراق الكيميائي Combustion مما دعي إلي الإعتقاد بأن الحيوانات تستخدم الأكسوجين لأكسدة بعض غذائها إلي ثاني أكسيد الكربون . وأن هذه العملية (الأكسدة) يمكن أن تكون مصدرا للطاقة مثلما تستخدم أكسدة الفحم كمصدر للطاقة في ماكينات البخار. غير أن هذا التشابه غير تام . ففي الماكينات البخارية مثل آلات الإحتراق الداخلي وآلات البخار التوربينية يتم تحويل الطاقة الكيميائية إلي طاقة حرارية ويتحول جزء من هذه الطاقة الحرارية بعد ذلك إلي طاقة ميكانيكية . ويتم حدوث التحول الثاني للطاقة (من طاقة حرارية إلي طاقة ميكانيكية) فقط إذا كان جزء من الماكينة علي درجة حرارة مختلفة عن تلك الأجزاء الأخري . وتؤكد قوانين الديناميكا الحرارية Thermodynamics علي أن مقدار هذا التحول يتوقف علي مقدار الإختلاف في درجة الحرارة . غير أن الإختلافات في درجة الحرارة داخل جسم الحيوان تكون بسيطة جدا أو تكاد تكون منعدمة . ويكون من الواضح عندئذ أن الحيوان يجب أن يكون له آلية أخري لتحويل الطاقة الناتجة عن أكسدة الغذاء إلي قدر من الطاقة النافعة أي إلي طاقة ميكانيكية دون أن يشمل ذلك الحرارة كناتج وسطي للطاقة .

وكانت أولي الخطوات لتوضيح ماهية هذه الآلية من التحول ثبوت حقيقة كون التنفس ــ أخذ الأكسوجين وخروج ثاني أكسيد الكربون ــ هو من أهم وظائف كل الخلايا علي إطلاقها . غير أن لافوازبيه فكر في بادئ الأمر أن الأكسدة الحيوية هي في حقيقة أمرها وظيفة خاصة للرئة . ولكن سرعان إستبعدت هذه النظرة وذلك عند التحقق من أن الرئة تعمل فقط كآلية لتبادل الغازات بين الدم والهواء الجوي . وبحلول عام ١٨٨٠ تم تمييز أن معظم الخلايا بصفة عامة تأخذ الأكسوجين من الدم وتخرج

ثاني أكسيد الكربون إلي الدم . بالإضافة إلي أن أخذ الأكسوجين وخروج ثاني أكسيد الكربون في المقابل يحدث أيضا في خلايا النباتات وفي العديد من الكائنات الحية الدقيقة. وحيث أن معظم المواد الغذائية والنواتج التمثيلية للغذاء لا يتم أكسدتها ذاتيا بواسطة الأكسوجين الجزيئي (الموجود علي صورة O_2) فإنه يفترض وجود بعض آليات التحفيز Catalystic mechanism لعملية الأكسدة . ونتيجة للتقدم التدريجي الحادث في علم الإنزيمات Enzymology ظهر الإعتقاد بإمكانية أن يكون الدور الإنزيمي هو آلية تحفيز عمليات الأكسدة في الخلايا الحية . ولقد وضعت أولي الإفتراضات في هذا الصدد بأن الإنزيم يقوم بتنشيط الأكسوجين الجزيئي أو وجود إنزيم ينشط ناتج تمثيلي معين Metabolite يتم أكسدته. ولقد أثبتت الدراسات بعد ذلك أن الآلية الإنزيمية أو الدور الإنزيمي في هذا المجال أكثر تعقيدا . غير أنه يجدر بنا أن نناقش طبيعة عمليات الأكسدة وكمية الطاقة التي يمكن الحصول عليها منها قبل أن نناقش الدور الإنزيمي في تحفيز عمليات الأكسدة الحيوية .

لقد أصبح من الواضح عدم سهولة وضع تعريف عام مختصر عن الأكسدة . غير أنه يقال أن مركب ما تم أكسدته إذا حدث له إحدي ثلاث حالات نسوقها فيما يلي:

١) فقد إلكترون أو أكثر .

$$Fe^{3+} \xrightarrow{-e} Fe^{2+}$$

٢) فقد ذرة أو بعض الذرات مثل الإيدروجين التي لها إنجذاب ضعيف للإلكترونات.

$$CH_3CH_2OH \xrightarrow{-2H} CH_3CHO$$

٣) الإرتباط بذرة أو أكثر مثل الأكسوجين أو الكلور التي لها إنجذاب قوي للإلكترونات.

$$CH_3CHO \xrightarrow{+O} CH_3COOH$$

ويماثل ذلك تماما إعادة تقديم المعادلتين الثانية والثالثة علي أنه يتم فقد إلكترونات أيضا كالآتي

$$CH_3CHO \xrightarrow{-2H^+ \ -2e} CH_3CH_2OH$$

$$CH_3CHO \xrightarrow{+H_2O \ -2H \ -2e} CH_3COOH$$

هذا ويجدر الإشارة إلي أن حالات الإختزال هي عكس حالات الأكسدة .

وعليه يمكن تمثيل الأكسدة البيولوجية تبعا للأسس السابقة كالآتي :

$$A_{red} \xrightarrow{-ne} A_{ox}$$

ويمكن تصوير الإختزال كتفاعل عكسي كالاتي :

$$A_{ox} \xrightarrow{+ne} A_{red}$$

حيث A_{red} الصورة المختزلة للمركب و A_{ox} الصورة المؤكسدة و ne عدد الإلكترونات ولا تشمل التفاعلات بصفة عامة إلكترونات أو ذرات حرة . وبالتالي فإنه يمكن أكسدة المركب إذا إختزلت كمية مساوية له من مركب آخر . والمثل الواضح هو التفاعل الذي يحدث عند مرور الإيدروجين فوق أكسيد النحاس فيتأكسد الإيدروجين إلي ماء ويختزل أكسيد النحاس إلي نحاس كما هو موضح فيما يلي .

H_2 → H_2O ; CuO → Cu

أما المثل الثاني فهو التفاعل الذي يحدث عند إضافة الزنك المعدني إلي محلول مائي من كبريتات النحاس . حيث يتأكسد الزنك إلي أيونات زنك علي حساب أيونات النحاس التي تختزل إلي نحاس معدني كما هو موضح فيما يلي :

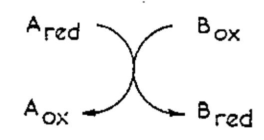
Zn → Zn^{2+} ; Cu^{2+} → Cu

وعموما يمكن تمثيل عمليتي الأكسدة والإختزال كما يأتي حيث يستخدم A و B للإشارة إلي مركبين لهما دور في عمليتي الأكسدة واللإختزال .

A_{red} → A_{ox} ; B_{ox} → B_{red}

ويمكن إعتبار هذا التفاعل علي أنه تفاعل تنافسي بين الإلكترونات بين نظام الأكسدة ــ الإختزال الذي يعرف بــ A_{ox} / A_{red} و B_{ox} / B_{red} ويعتمد ثابت الإتزان للتفاعل وتغيرات الطاقة القياسية المرتبطة به علي الميل النسبي لكلا النظامين إلي الإلكترونات . فإذا كان لأحد النظامين ميل كبير جدا للإلكترونات أكثر من الآخر فإن الإتزان يحدث فقط عندما يصبح النظام الأول كله علي الصورة المختزلة والآخر علي الصورة المؤكسدة . ويترتب علي ذلك أن التغيرات في الطاقة القياسية الحرة والمعروف بــ Standard free energy المرتبطة بمثل هذا التفاعل تكون كبيرة جدا. وهذه هي الحالة في مثال النحاس / الزنك (copper / zinc) المشار إليه عاليه حيث أن لنظام Cu / Cu^{2+} قابلية عالية لإلكترونات أكبر من نظام Zn / Zn^{2+} ويكون إتزان التفاعل عاليا في صالح أيونات الزنك والنحاس المعدني الذي يمكن إعتباره غير عكسي من الناحية العملية .

إن قابلية نظام الأكسدة ــ الإختزال (Oxidation / Reduction System) للإلكترونات يمكن تصويرها علي نطاق مطلق علي أنه جهد أكسدة ــ إختزال أي Oxidation / reduction potential (E°) وفي بعض الحالات ــ مثل التفاعل بين الزنك والنحاس (Zn and Cu^{2+}) السابق الإشارة إليه عاليه ــ يمكن قياس جهد أكسدة ــ إختزال (E°) كهربائيا وبالتالي يعبر عنه في صورة فولتات (Volts) . فللنظام ذو الميل الشديد لأخذ الإلكترونات (التي تقوم بأكسدة نظام آخر) جهد أكسدة ــ إختزال (E°) موجب ومرتفع (عالي) . وعند تفاعل نظامين أكسدة ــ إختزال معا



فإن التغيرات القياسية للطاقة الحرة للتفاعل ترتبط بالفرق في الجهد بين نظامي التفاعل $\Delta E'_0$ وذلك تبعا للمعادلة الآتية :

$$\Delta G^o = nF \, \Delta E'_0$$

حيث n = عدد الإلكترونات المشتركة في الإنتقال و F = ثابت وΔG يعبر عنه بالكيلوجول (kilojoules) و F لها قيمة عددية = ٥ر٩٦ لذا بالتعويض تصبح المعادلة

$$\Delta G^o = -96.5 \, n \, \Delta E'_0$$

وفي المثال السابق فإن قيمة E'_0 لكل من Zn/Zn^{2+} و Cu/Cu^{2+} هي - 0.76 and + 0.34 Volt علي التوالي و n = 2 . وعليه فبالنسبة للتفاعل بين Zn و Cu^{2+}

$$\Delta G^o = 2F\,[(+0.35)(-0.76)] = 212KJ/mol$$

الأكسدة البيولوجية في الثدييات
Biological oxidation in mammals

يمكن تصور التفاعل الذي عن طريقه تحصل الثدييات علي الطاقة من أكسدة الغذاء بالمعادلة الآتية :

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \longrightarrow 6CO_2 + 6H_2O$$

وذلك بالنسبة لأكسدة السكر وطبقا للمعادلة التالية

$$C_{16}H_{34}CO_2 + 23\tfrac{1}{2}\,O_2 \longrightarrow 16\,CO_2 + 17\,H_2O$$

وذلك بالنسبة لأكسدة الدهن .

ولا يتم حدوث تفاعلات الأكسدة هذه في خطوة واحدة ولكنها تتم عن طريق سلسلة طويلة جدا من التفاعلات . ويمكن أن نقول للتبسيط أنه يتم نزع الإيدروجين Simple hydrogenation في كل مراحل هذا التتابع والتي يمكن توضيحها فيما يلي :

$$AH_2 \xrightarrow{-2H} A$$

ولعل أوضح مثال علي ذلك هو نزع ذرتين إيدروجين من حامض الماليك Malic acid لتحويلة إلي حامض الأوكسالوخليك Oxaloacetic acid

$$\begin{array}{c} COOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \xrightarrow{-2H} \begin{array}{c} COOH \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

وفي العديد من التفاعلات من هذا النوع يتم إزالة ذرتين من الإيدروجين من مادة التفاعل substrate ونقلها إلي أي من قرائن الإنزيمات الآتية :

1) Coenzyme I - Nicotinamide - Adenine Dinucleotid (NAD)
2) Coenzyme II - Nicotinamide - Adenine Dinucleotid Phosphate (NADP)

كما هو مبين فيما يأتي :

AH_2 → A ; NAD → $NADH_2$ or AH_2 → A ; NADP → $NADPH_2$

وعندما تعمل قرائن الإنزيم هذه كعوامل أكسدة Oxidizing agents أو مستقبلات للإيدروجين Hydrogen acceptors في التفاعلات من هذا النوع تختزل حلقة البيريدين Pyriden ringفي جزئ قرين الإنزيم والتي يمكن تصويرها كالآتي :

AH_2 + (pyridinium, N^+–R) ⇌ A + (dihydropyridinium, H, H; H–N^+–R)

وتكون الصورة المختزلة من قرين الإنزيم علي الـ pH الفسيولوجية علي الصورة المتأينة كما هو مبين فيما يلي :

(H, H; H–N^+–R) ⇌ (H, H; N–R) + H^+

وعليه يمكن تصوير التفاعل بصورة أكثر دقة كالآتي :

$$AH_2 + NAD^+ \rightarrow A + NADH + H^+ \quad \text{or} \quad AH_2 + NADP^+ \rightarrow A + NADPH + H^+$$

ويتم تحفيز إنتقال ذرتي الإيدروجين من المادة إلي قرائن الإنزيم NAD أوNADP بواسطة إنزيم الديهيدروجينير Dehydrogenase والتي تكون متخصصة بدرجة عالية لكل من مادة التفاعل وقرائن الإنزيم فيحفز إنزيم Malate dehydrogenase تفاعل أكسدة حمض الماليك Malic acid وتحويله إلي حمض الأوكسالوخليك Oxaloacetic acid فقط

COOH–CHOH–CH_2–COOH (malic acid) + NAD^+ → COOH–CO–CH_2–COOH (oxaloacetic acid) + $NADH + H^+$

الفلافوبروتينات Flavoproteins :

ويعتمد الحد الذي يمكن عنده نزع ذرتي الإيدروجين من مادة التفاعل في التفاعل السابق علي مدي كفاية الكمية المتاحة من قرائن الإنزيم NAD^+ و$NADP^+$ في الخلية. وتكون الكمية الكلية لهذه القرائن الإنزيمية علي الصورة المؤكسدة في خلايا

الأنسجة قليلة جدا إذا لم تكن هناك آلية يمكن عن طريقها إعادة اكسدة الـــ NADH و NADPHإلي NAD وNADP وتتحقق هذه الآلية عن طريق أعضاء من مجموعة إنزيمات الفلافوبروتين . ويطلق هذا الإسم علي هذه الإنزيمات تبعا للونها الأصفر الراجع إلي وجود مجاميع إستبدالية Prosthetic groups مكونة من :

إما الفلافين أحادي النيوكلوتيد (**F**lavine **m**ono**n**ucleotide (FMN

أو الفلافين أدينين ثنائي النيوكلوتيد (**F**lavine - **A**dinine **D**inucleotide (FAD

والتي تحفز تفاعلات الأكسدة والإختزال والتي فيها جزء(moiety) الـــ Dimethylisoalloxazine لمجموعتهما الإستبدالية بتفاعلات الأكسدة والإختزال العكسية .

$$\text{(flavin, oxidized)} \underset{-2H}{\overset{+2H}{\rightleftharpoons}} \text{(flavin, reduced)}$$

والتي يمكن تصويرها بإختصار كما يأتي :

$$FP \underset{-\ 2H}{\overset{+2H}{\rightleftharpoons}} FPH_2$$

ويبدو أن إنزيم NADH dehydrogenase من هذه المجموعة يقوم بإعادة أكسدة قرين الإنزيم المختزل NADH كالآتي :

$$NADH + H^+ \rightarrow NAD^+ \quad ; \quad FP \rightarrow FPH_2$$

ويمكن تصور التفاعلات الكلية لنقل ذرتين إيدروجين من مادة التفاعل إلي NAD ثم إلي الفلافوبروتين FP كالآتي :

$$AH_2 + NAD^+ \rightarrow A + NADH + H^+ \qquad NADH + H^+ + FP \rightarrow NAD^+ + FPH_2$$

ويمكن أن تحدث تفاعلات الأكسدة والإختزال المشار إليها علي نطاق واسع في الخلية غير أن الخلية تحتوي علي كمية ليست بالوفيرة من الفلافوبروتين مما يتطلب وجود بعض الآليات والتي عن طريقها يعاد أكسدة الفلافوبروتين المختزل وهو ما يتحقق بواسطة نظام السيتوكروم

السيتوكروم Cytochrome system :

السيتوكرومات هي مجموعة من الصبغات البروتينية المحتوية علي الحديد . وترتبط ذرة الحديد علي نظام البورفيرين الحلقي Porphyrin ring system . وتتركب البورفيرينات Porphyrins من أربعة حلقات بيرول مرتبطة مع بعضها بكوبري CH = وتتكون البورفيرينات من مادة البورفين Porphin ذات تركيب نوضحه فيما يلي :

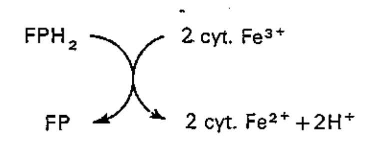
Porphin

Pyrrole

ولقد تم إكتشاف السيتوكرومات بواسطة العالم MacMunn عام ١٨٨٦ في العضلات ولكن إكتشافة لم يعطي الإهتمام الكافي إلي أن أعاد Keilin إكتشافه عام ١٩٢٥ الذي كان أول ما إستعمل إصطلاح السيتوكروم . ولعل من أهم سمات السيتوكرومات هو قابليتها للقيام بتفاعلات الأكسدة العكسية والتي ربما تشمل تغير في تكافؤ الحديد كما يتضح من المعادلة الآتية :

$$Fe^{3+} \rightleftharpoons Fe^{2+}$$

ولقد تم عزل أعداد لا باس بها من السيتوكرومات من العديد من النباتات والحيوانات والكائنات الحية الدقيقة . ويعتقد أن خمسة منها ــ موجودين في خلايا الثدييات ــ لها وظائف هامة في عمليات الأكسدة والإختزال هي سيتوكروم (b , c_1 , c , a and a_3) ويتميز سيتوكروم c بسهولة عزله علي صورة نقية وبالتالي دراسته بطريقة مكثفة . وله وزن جزيئي ١٣ ألف ويحتوي علي ذرة واحدة من الحديد لكل جزئ علي صورة هيماتين Haematin أما سيتوكرومات a و a_3 فإنها صعب فصلها ويمكن أن تكون بروتين ذو مجموعتين إستبداليتين two prosthetic groups ويطلق علي سيتوكروم a_3 أيضا السيتوكروم أكسيديز Cytochrome oxidase ويبدو أن للسيتوكرومات القدرة علي إعادة أكسدة الفلافوبروتينات بالطريقة الآتية علما بأنه يلزم جزيئين من السيتوكروم لكل جزئ فلافوبروتين :



ويعاد أكسدة السيتوكرومات بعد ذلك بواسطة الأكسوجين الجزيئي

2 cyt. Fe^{3+} → H_2O

2 cyt. Fe^{2+} $+2H^+$ ← $\frac{1}{2}O_2$

وعليه فإنهما يكونان رابطة Link في عملية عن طريقها يتم أكسدة الفلافوبروتين المختزل بواسطة جزئ من الأكسوجين

$$FPH_2 + 2\,cyt.\,Fe^{3+} \rightarrow FP + 2\,cyt.\,Fe^{2+} + 2H^+$$
$$2\,cyt.\,Fe^{2+} + 2H^+ + \tfrac{1}{2}O_2 \rightarrow 2\,cyt.\,Fe^{3+} + H_2O$$

وتتميزتفاصيل التفاعلات بكونها غامضة ولكنها علي العموم يعتقد أن الفلافوبروتين يتم أكسدته أولا بواسطة سيتوكروم b ثم أكسدة سيتوكروم b بواسطة سيتوكروم c بعد ذلك يتم أكسدة سيتوكروم c بواسطة سيتوكروم a وعليه :

$$FPH_2 + 2\,cyt.\,b\,Fe^{3+} \rightarrow FP + 2H^+ + 2\,cyt.\,b\,Fe^{2+}$$
$$2\,cyt.\,b\,Fe^{2+} + 2\,cyt.\,c\,Fe^{3+} \rightarrow 2\,cyt.\,b\,Fe^{3+} + 2\,cyt.\,c\,Fe^{2+}$$
$$2\,cyt.\,c\,Fe^{2+} + 2\,cyt.\,a\,Fe^{3+} \rightarrow 2\,cyt.\,c\,Fe^{3+} + 2\,cyt.\,a\,Fe^{2+}$$

وفي النهاية يتم أكسدة سيتوكروم a بواسطة سيتوكروم a3 الذي يتم أكسدته بواسطة جزئ من الأكسوجين .

$$2\,cyt.\,a\,Fe^{2+} + 2\,cyt.\,a_3\,Fe^{3+} \rightarrow 2\,cyt.\,Fe^{3+} + 2\,cyt.\,a_3\,Fe^{2+}$$
$$2\,cyt.\,a_3\,Fe^{2+} + 2H^+ + \tfrac{1}{2}O_2 \rightarrow 2\,cyt.\,a_3\,Fe^{3+} + H_2O$$

وسيتوكروم a_3 هو السيتوكروم الوحيد من ضمن المجموعة أو السلسلة الذي يستطيع أن يتفاعل مع الأكسوجين الجزيئي بهذه الطريقة
وعليه يمكن تصوير آلية أكسدة مادة معينة مثل المالات Malate كالآتي :

COOH–CHOH–CH_2–COOH (malic acid) → COOH–CO–CH_2–COOH (oxaloacetic acid)

$$2H \rightarrow NAD^+ \rightarrow FP \rightarrow 2cyt.b \rightarrow 2cyt.c \rightarrow 2cyt.a \rightarrow 2cyt.a_3 \rightarrow \tfrac{1}{2}O_2 \rightarrow H_2O$$

$$FP \rightarrow 2H^+ \rightarrow 2H^+ \rightarrow H_2O$$

والتفاعل الكامل أو الكلي هو أكسدة المادة بواسطة الأكسوجين الجزيئي

$$AH_2 + \tfrac{1}{2}O_2 \rightarrow A + H_2O$$

غير أن ذلك يتم عن طريق نقل الإلكترونات أو ذرات الإيدروجين بالآلية الموضحة فيما سبق . ويجب أن نؤكد علي أن تفاصيل هذه الآلية لازالت غير واضحة حتي الآن ولكنها تحت التجريب المستمر.وهناك من الأسباب ما يدعو إلي الأعتقاد بأن لمركبات المعروفة بإسم Ubiquinones (Coenzime Q) دور في عملية نقل الإلكترون Electron transfer ربما بين سيتوكروم b وسيتوكروم c أو بين الفلافوبروتين وسيتوكروم c كما يتضح مما يأتي

$+2H$ ⇅ $-2H$

$n = 6$ to 10

وهناك أيضا بعض الشك عن وضع سيتوكروم b في هذه الآلية وربما توجد صبغة إضافية هي سيتوكروم c_1 بين سيتوكروم b وسيتوكروم c .

وتعمل العديد من المثبطات علي مختلف المراحل من هذه السلسلة من التفاعل. فمثلا يعمل العقار Amylobarbitone بين الـ NAD والـ FP وتعمل بعض العقارات المخدرة والمضاد الحيوي Actenomycin A بين سيتوكروم b وسيتوكروم c . وتثبط السيانيدات سيتوكروم a_3 .

ولا تضم كل تفاعلات الأكسدة من هذا النوع العام NAD^+ أو $NADP^+$ بل يتم أكسدة بعض المواد مباشرة بواسطة الفلافوبروتينات فمثلا يتم أكسدة حمض السكسينيك Siccinic acid بواسطة الفلافوبروتين المسمي Siccinic dehydrogenase ثم يعاد أكسدة Siccinic dehydrogenas بواسطة نظام السيتوكروم بنفس طريقة تتابع الـ Flavoprotein , NADH dehydrogenase ويمكن توضيح العلاقة بين الإنزيمين كما يلي:

substrates such as malate → NAD^+ → FP ↘

cyt. b → cyt. c → cyt. a → cyt. a_3 → O_2

substrates such as succinate → FP ↗

الأكسدة الفوسفورية
Oxidative phosphorylation

لقد بينا فيما سبق أنه حتي في التفاعلات البسيطة الحادثة في جسم الحيوان مثل نزع الإيدروجين من حمض السكسينيك أو من حمض الماليك علي حساب الأكسوجين الجزيئي فإن ذلك يحتاج إتباع آلية معقدة تشمل الإنزيمات وقرائن الإنزيمات والفلافوبروتينات والسيتوكرومات ...وهكذا . وعندئذ يحق للمرء أن يتساءل في تعجب ودهشة عن ماهية المميزات التي يمكن للكائن الحي أن يحصل عليها من هذا التعقيد وبالتالي كيف يتم تحويل الطاقة الناتجة من عملية الأكسدة إلي طاقة نافعة يمكن إستخدامها . فإذا سمح لتحضير ما من أي نسيج متجانس أو تحضير من الميتاكوندريا بالتنفس خارج الجسم (in vitro) فإننا نلاحظ إختفاء الفوسفور الغير عضوي الذي يستعمل في فسفرة العديد من نواتج التمثيل الغذائي (Metabolites) مثل السكريات والكربوهيدرات المشتقة . فإذا تم إيقاف التنفس بمنع أمداد الأكسوجين أو تثبيط السيتوكروم من النوع a_3 بواسطة السيانيد فإن ذلك يؤدي إلي توقف عملية الفسفرة . ولقد أوضحت الفحوصات والإختبارات الأكثر قربا من هذا أن هذه العملية تتكون من خطوتين يتم في الخطوة الأولي فسفرة الأدينوزين ثنائي الفوسفات ADP إلي أدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP بواسطة الفوسفور الغير عضوي P_i كالآتي :

$$ADP + P_i \longrightarrow ATP$$

والتي يمكن أن تحدث فقط عند إستمرار التنفس . أما الخطوة الثانية فتتلخص في نقل مجموعة الفوسفات من الـ ATP إلي جزيئات أخري مثل الجلوكوز مثلا كالآتي :

$$Glucose + ATP \longrightarrow Glucose\text{-}6\text{-}phosphate + ADP$$

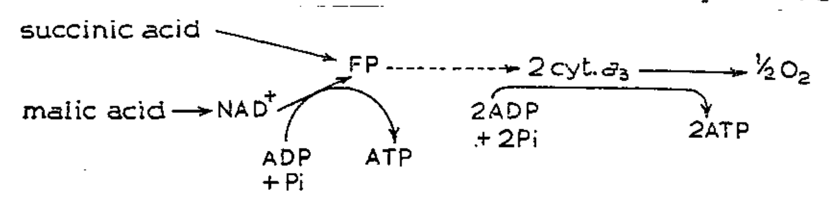
والتفاعل الأول هو التفاعل المهم في هذا التتابع لأنه يبين أن التنفس يقترن في بعض الأحيان بتكوين الـ ATP من الـ ADP والفوسفور الغير عضوي P_i .

وإذا تم دراسة تنفس تحضيرات الأنسجة تحت ظروف منضبطة بعناية فإننـا نجـد أن لكل ذرتين من الإيدرودجين 2H والتي تنتقل من الــ NAD إلي الأكسوجين (أي لكل ذرة أكسوجين O مستخدمة) يتم أسـترة Esterifed ٣ ذرات فوسـفور 3P منهـا . ويعبر في بعض الأحيان عن ذلك أن النسبة بين الفوسفور إلي الأكسوجين P/O حوالي ٣ ويمكن تصوير ذلك كما يأتي :

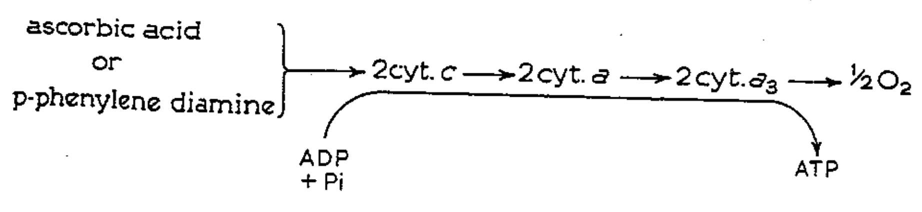
AH_2 → NAD^+ → FP → 2cyt. b → 2cyt. c → 2cyt. a → 2cyt. a_3 → ½O_2

A ; 3ADP + 3Pi → 3ATP ; H_2O

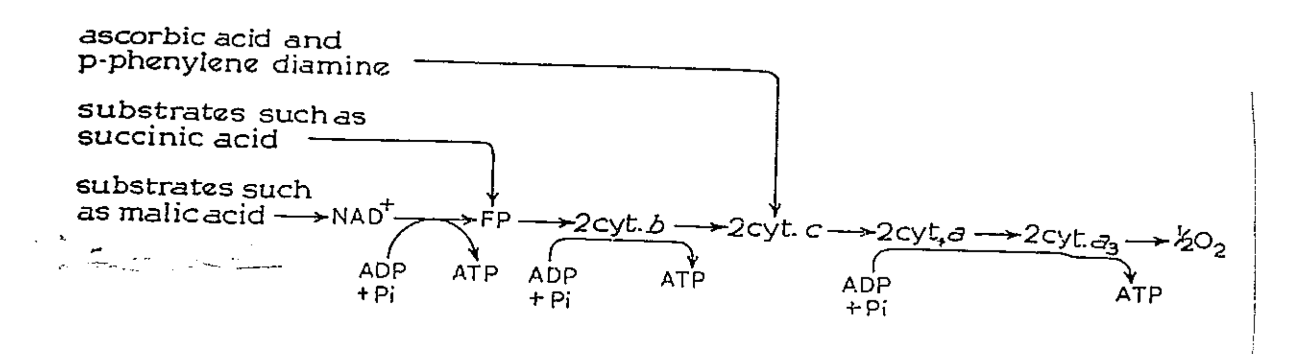
ولقد أمكن تمييز خطوات آلية إنتقال الإلكترون التي ترتبط بتخليق الـــ ATP حيـث أمكن عزل الإنزيمات المسئولة عن الخطوة الأولي وهي إنتقال الإيدروجين من المـادة إلي الــ NAD علي صورة نقية إلي حد كبيز وبالتالي يمكن توضيح أن تأثيرات تلـك الإنزيمات غير مرتبط بتخليق الــ ATP غير أن فحص وتعيين المركبات الناتجة مـن تتابع تلك التفاعلات أثبت صعوبة عزلها وبالتالي يتم تعيينها بطـرق غيـر مباشـرة . فمثلا تكون قيمة النسبة بين الفوسفور إلـي الأكسـوجين P/O عنـد أكسـدة حمـض السكسينيك بواسطة تنفس تحضيرات الأنسجة ٢ بدلا من ٣ . ويرجع ذلك إلـي عـدم إشتمال آلية أكسدة حمض السكسينيك علي الــ NAD^+ فإذا كان ذلك صـحيحا فإنـه يستنتج أن واحد من الثلاثة جزيئات ATP المتكونة في نظام إنتقال الإلكترون يجب أن تتكون أثناء التفاعل الحادث بين الــ NAD والفلافوبروتين بينما يتكون جزيئات الـــ ATP الأخري في أماكن أخري من سلسلة التفاعلات والتي عن طريقهـا يـتم أكسـدة الفلافوبروتينات علي حساب الأكسوجين الجزيئي . وهو ما يوضحه التصور التالي :



ولقد أمكن إلقاء بعض الضوء علي هذا التساؤل عن طريق إمكانية أكسدة حمض الأسكوربيك البارافينايل ثنائي الأمين p-phenyl diamine بواسطة سيتوكروم C مباشرة دون تدخل نيوكلوتيدات النيكوتيناميد أو الفلافوبروتينات . وتبلغ قيمة النسبة بين الفوسفور إلي الأكسوجين P/O حوالي ١ ويمكن تصوير التفاعل كالآتي :

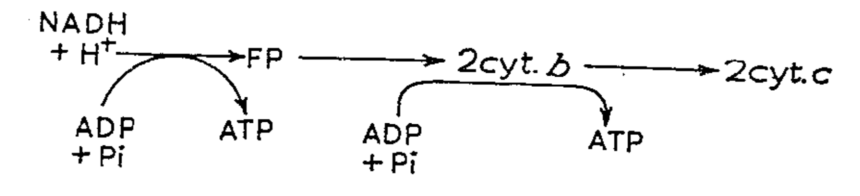


ويوضح التفاعلين معا طريقة وأماكن تكوين الثلاثة جزيئات ATP الناتجة عند إعادة أكسدة جزيئ من نيوكلوتيد النيكوتيناميد بالأكسوجين الجزيئي . حيث يفترض تكون واحدة منها أثناء التفاعل الحادث بين الـ NAD والفلافوبروتين وتتكون الثانية في الخطوة التالية من التفاعل بين السيتوكروم C والأكسوجين الجزيئي وبالتالي يجب أن تتكون الثالثة أثناء التفاعلات التي تربط الفلافوبروتينات بالسيتوكروم C كما يتضح من التفاعلات في الرسم التخطيطي التالي :



ويتأكيد هذا الإستنتاج عند ملاحظة طريقة أكسدة الـ NADH الموجود داخل المكيتوكوندريا في تحضيرات الأنسجة التي يتم فيها تثبيط السيتوكروم a_3 بواسطة السيانيد والتي يعمل فيها السيتوكروم C كعامل أكسدة بدلا عن الأكسوجين الجزيئي .

ففي هذه الحالة يتكون جزيئين من الـــ ATP لكل جزيئ من الـــ NADH تم أكســـدته كما يتضح من التفاعلات في الرسم التخطيطي التالي :



ويمكن أن نري العلاقة أو الإزدواج بين إنتقال الإلكترون وتكوين الـــ ATP تعمل في كلا الإتجاهين وذلك في تحضيرات خاصة من الأنسجة وتحت ظروف منضبطة. ويتم تكوين الـــ ATP خلال إنتقال الإلكترون فقط . وبالتالي تستمر آلية إنتقال الإلكتـــرون طالما إستمر الإمداد بالـــ ADP والفوسفور الغير عضوي الأمر الذي يمكن تحويلـــه إلي الـــ ATP وبالتالي ينظم إمداد الخلايا بالـــ ADP معدل التنفس في الحيوان .

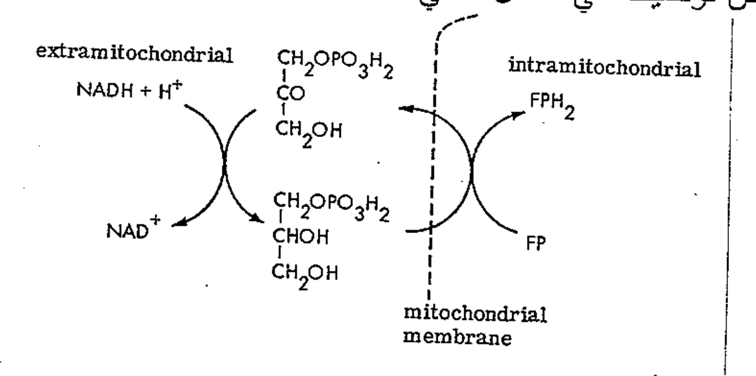
وتعمل بعض المواد مثل 2,4-dinitrophenol علي تثبيط عمليات الفسفرة دون أن تخفض معدل إستخدام الأكسوجين بل أنها تعمل علي زيادة معـــدلات إســـتهلاكه . ويدل ذلك علي أن عملية الفسفرة هي عملية منضبطة . وتسمي المواد التي تعمل علي عدم إرتباط عملية الفسفرة بعمليه التأكسد بعوامل عدم الإزدواج Uncoupling agent طالمـــا أنها لا تربط آلية الطاقة المتحصل عليها من عملية الأكســـدة Energy-yielding mechanism بنظام إستمرار أمداد الطاقة Energy-harnessing system (عملية الفسفرة)

الميتوكوندريا
Mitochondria

لقد أعتبرت كل مناقشتنا السابقة أن كل من الأكسدة البيولوجية والأكسدة الفوسفورية ما هي إلا تفاعلات كيميائية بسيطة . غير أن تلك التفاعلات تتميز عن معظم التفاعلات الكيميائية الآخري في الخلايا الحية بكون كل الإنزيمات الضرورية لها تقع داخل الميتوكوندريا والتي منها يمكن إستخلاص تلك الإنزيمات بصعوبة . ولقدأدت المحاولات التي أجريت للحصول عليها في محاليل نقية إلي تكوين تحضيرات قادرة علي تحفيز تفاعلات الأكسدة والإختزال ولكنها غير قادرة علي تكوين الـ ATP وعليه يبدو أن الأكسدة الفوسفورية هي صفة مميزة للطريقة التي يتم بها تنظيم الإنزيمات الخاصة بها في الميتوكوندريا . . وتبعا لهذا بدأت المحاولات لدراسة الأكسدة الفوسفورية بصفة عامة بداية من دراسة الميتوكوندريا بحالتها الكلية . ولقد تم وصف مظهر أو شكل الميتوكوندريا تحت الميكروسكوب الإلكتروني . حيث ثبت أختلاف الميتوكوندريا في تفاصيلها من خلية إلي أخري . ولكنها تتميز بإطار عام . فيوجد داخل الغشاء الخارجي الناعم غشاء داخلي يكون عادة علي شكل ثنيات folded إلي الداخل مكونا حواف crostae ويوجد داخل الغشاء الداخلي جل من البروتين أي قالب أو مادة داخلية (ماتريكس Matrix) . ولقد أمكن عزل الميتوكوندريا من معاملة الأنسجة المقطعة بالطرد المركزي Differential centrifugation . ويمكن إزالة الغشار الخارجي للميتوكوندريا وفصله عن الأغشية الداخلية بإستمرار عملية الطرد المركزي. كما يمكن فصل الغشاء الداخلي بواسطة الموجات الفوق صوتية لإستخلاص المادة الداخلية (الماتريكس Matrix) . ويبين تحليل مكونات الميتوكوندريا المتحصل عليها بهذه الطريقة أنه بينما يوجد العديد من إنزيمات الديهيدروجينيز dehydrogenases داخل المادة الداخلية (الماتريكس Matrix) فإن باقي آليات الأكسدة البيولوجية والأكسدة الفوسفورية توجد في الغشاء الداخلي (الذي يكون حوالي ٢٥% من كمية البروتين الكلية) وتتكون المكونات البروتينية (الفلافوبروتين الكلي والسيتوكرومات a , b and c) من كميات متساوية في وزنها الجزيئي (equimolar) مما يدعو إلي الإعتقاد بأنها لا تكون .

منثورة بطريقة عشوائية خلال الغشاء بل أنها تنظم في مجاميع كل يحتوي علي جزيئات مفردة من كل مكون . ويمكن فوق ذلك تقسيم الأجزاء الصغيرة Fragments للغشاء الداخلي للميتوكوندريا إلي أربعة مركبات معقدة Complexes يحتوي كل منها علي العديد من مكونات نظام نقل الإلكترون . ويمكن لمعظم هذه الجزيئات الصغيرة من الإنتشار عبر الغشاء الخارجي للميتوكوندريا . ويكون الغشاء الداخلي بالفعل غير منفذ للعديد من النواتج التمثيلية وقرائن الإنزيمات . غير أنه يمكن لها المرور من الداخل إلي الخارج بواسطة حوامل متخصصة specific carriers تسمي permeases فالـ ATP مثلا المتكون من الأكسدة الفوسفورية داخل الميتوكوندريا ممر إلي باقي أجزاء الخلية خلال حامل خاص به يحوله إلي ADP . وقد يستعمل نظام من الحوامل المماثلة لتوفير المواد لعملية الأكسدة . غير أنه لا توجد آلية حمل للـ NAD^+ أو الـ NADH ونتيجة لذلك لا يمكن للـ NADH خارج الميتوكوندريا من نقل إلكتروناتها إلي نظام نقل الإلكترونات للميتوكوندريا . ولكن يمكن أن يتحقق هذا النقل بطريقة مباشرة عن طريق مجموعة صغيرة من النواتج التمثيلية ذات القدرة علي عبور الغشاء الداخلي للميتوكوندريا بطريقة حرة .

ويمكن علي سبيل المثال للـ NADH الموجود خارج الميتوكوندريا من نقل الكتروناته إلي مركب الـ Dihydroxyacetone phosphate الذي يحوله إلي مركب الـ Glycerol phosphate الذي يستطيع إختراق الغشاء الداخلي للميتوكوندريا وهو ما يمكن توضيحه في الشكل التالي :



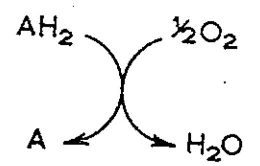
وينقل الـ Glycerol phosphate إلكتروناتــه داخــل الميتوكونــدريا عــن طريــق الفلافوبروتين لسلسلة نقل الإلكترون Electron transport chain ويمكن لمركب الـــ Dihydroxyacetone phosphate الناتج بعد ذلك من المرور والعودة مرة أخري خلال الغشاء . ولا يرتبط هذا الإنتقال الغير مباشر للإلكترونــات مــن الـــ NADH إلــي الفلافوبرتين بعملية الفسفرة . وتبعا لذلك وينتج عن عملية إنتقال الإلكترونــات مــن الــ NADH الموجود خارج الميتوكوندريا إلي الأكسوجين الجزيئي جزيئين من الـــ ATP بدلا من ثلاثة جزيئات . وبالمثل ـــ بينما لا يستطيع الـــ NADH الموجــود داخل الميتوكوندريا من نقل إلكتروناته مباشرة إلي النواتج التمثيلية الموجــودة خــارج الميتوكوندريا فإنه يقوم بنقل تلك الإلكترونات إلي مركب الـــ oxaloacetate حيــث يتحول إلي مالات Malate التي يمكنها الخروج من الميتوكوندريا وبالتــالي يختــزل الــ NAD^+ الموجود خارج الميتوكوندريا (Extrametocondrial NAD^+) وتعود الـــ oxaloacetate المتكونه من هذا التفاعل إلي الميتوكوندريا مرة أخري . وتوجــد آليــة تشمل إنزيم الــ isocetrate dehydrogenase تمكن الـــ NADH الموجــود داخــل الميتوكوندريا من إختزال الــ NADP الموجود خارجها .

وتستطيع الميتوكوندريا من الإحتفاظ ببيئة داخلية لهــا تختلــف عــن البيئــة الخارجية الخاصة بباقي أجزاء الخلية وبذا تستجيب للمتغيرات خارجها . ويمكن إثبيات هذا الإستنتاج بإستجابة الميتوكوندريا المعزولة للـــ ADP . وتتــنفس الميتوكونــدريا ببطء حتي عند توفير الأكسوجين ومواد التفاعل . ويؤدي إضافة كميات منخفضة مــن الـــ ADP (بتركيز ١٠-٥ مول مثلا) إلي زيادة هائلة في التنفس تســتمر حتــي يــتم تحويل كل الـــ ADP المضاف إلي ATP بعده ينخفض التنفس إلي معدله السابق .

التغيرات في الطاقة الحرة والأكسدة الفوسفورية :

Free energe changes and oxidative phospgorylation :

يمكن حساب الكمية القصوي للطاقة المتاحة الناتجة من كل التفاعلات الذي يتم فيها أكســدة المادة بواسطة الأكسوجين الجزيئي نظريا من الفــرق فــي جهــد الأكســدة / الإختــزال (oxidation / reduction potential) بين نظامي (AH_2 / A) و (H_2O/ ½O_2) الآتية



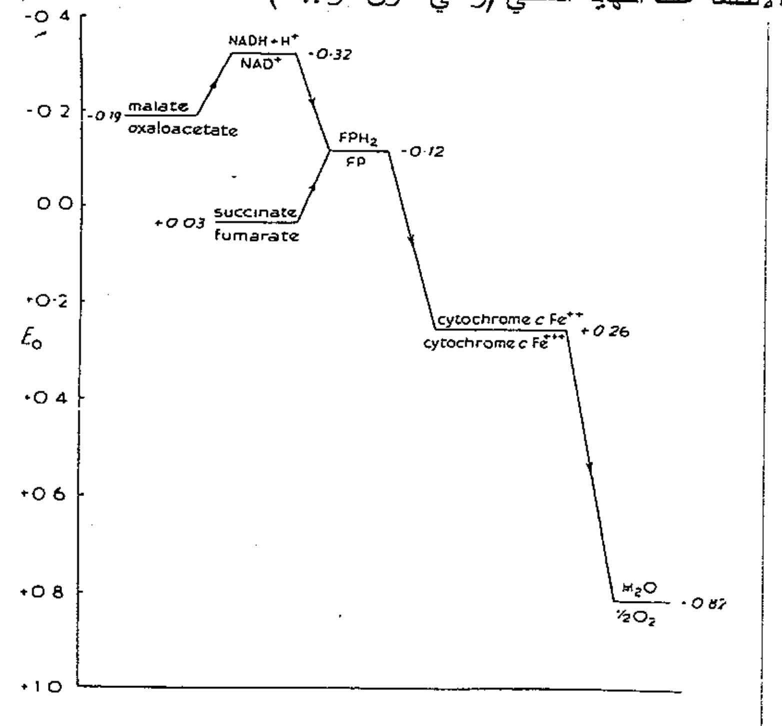
والذي فيه تكون مادة التفاعل (substrate) هي حمض الماليك (Malic acid) كالآتي :

$$+ 0.82 - (- 0.19) = + 1.01 \text{ Volts} = (\Delta G^o = - 197 \text{ KJ/mole})$$

حيث (ΔG^o) تمثل مقدار التغير في كمية الطاقة الحرة .

وتعتبر هذه كمية كبيرة جدا من الطاقة إذا ما قورنت بقيم التغير في كمية الطاقة الحـــرة (ΔG^o) الناتجة عن معظم التفاعلات البيوكيميائية والتي نادرا ما تزيد عن (±50 KJ/mole)

ولا تتكون المواد التي يجري عليها عمليات الأكسدة مثل المالات Malate والسكسينات Succinate أو تتوفر بطريقة مباشرة ولكنها تأتي إلي التفاعل نتيجة نقـل ذرات الإيـدروجين أو الإلكترونات عبر تتابع مركبات تمثيلية وسطية . وترتبط كل خطـوة منهـا بالطاقـة الحـرة (ΔG^o) لها والتي يمكن حسابا من الفرق في جهد الأكسدة ـ الإختزال المشارك . ويوضـح الشكل التالي القيم التقريبية للطاقة الحرة (ΔG^o) لبعض مكونات نظام إنتقـال الإلكتـرون . وتنطلق طاقة من إنتقال الإلكترونات من الأنظمة عند النهاية العلوية (والتي تكون سالبة) للرسم إلي الأنظمة عند النهاية السفلي (والتي تكون موجبة) .



ويتضح من هذا الرسم أنه علي الرغم من أن التفاعل الكلي يكــون دائمــا مصــاحب لإنتاج الطاقة بشكل كبير Strongly exergonic . فإن تفاعل نــزع الإيــدروجين فــي البداية يكون في بعض الأحيان تفاعل مستخدم للطاقة Endergonic . أمــا المراحــل التالية فتكون دائما مصاحبة لإنطلاق الطاقة بشكل كبير. وعندما نقصر الإهتمام علــي تلك المركبات التي حدد مكانها في نظام الأكسدة / الإختزال فإننــا يمكننــا أن نقسم مراحل النظام كما هو موضح في الجدول التالي .

	ΔE_o (V)	ΔG^o kJ
Malate to nicotinamide nucleotide	−0·13	+25
Nicotinamide nucleotide to flavoprotein	+0·20	−38
Flavoprotein to cytochrome *c*	+0·38	−75
Cytochrome *c* to molecular oxygen	+0·56	−109
Total	+1·01	−197

وبمعني آخر فإن لكل تفاعل من الثلاث تفاعلات (أو التفاعلات المتتابعــة) المرتبطــة بتخليق جزئ من الــ ATP تغير في الطاقة الحرة يكفي لإمــداد ٢٩ كيلوجــول مــن الطاقة اللازمة لتخليق مول واحد من الــ ATP .

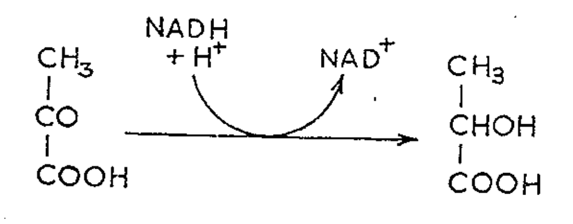
وتقع أهمية الأكسدة في حياة الكائن الحي بصفة رئيسية في الكمية الكبيرة جــدا من الطاقة النافعة التي يمكن الحصول عليها .ويؤكد ترتيب خروج الطاقــة التــي تــم وصفها عاليه أن الطاقة لا تخرج من تفاعل واحد ولكنها تتوزع بــين سلاســل مــن التفاعلات : ثلاث من تلك التفاعلات كل منها تنتج ٣٦ كيلوجــول أو أكثــر مرتبطــة بتخليق جزيئات الــ ATP كل واحد منها يحتاج إلي ٢٩ كيلوجول . ومن ضمن كميــة الطاقة المتحصل عليها وقدرها ١٩٧ كيلوجول (أنظر الجــدول) يوجــد ٣ × ٢٩ = ٨٧ كيلوجول (أي حوالي ٤٠% منها) تتحول إلي صورة كيميائية بدلا مــن أن تفقــد علي صورة حرارة . أي أنه يتم تخزين الحرارة علي صورة نافعة جدا . ويلاحظ أنــه ولو أن الطاقة الحرة (ΔG^o) للتفاعل $ADP + P_i \longrightarrow ATP + H_2O$ وقدرها

٢٩ كيلوجول قليلة بالمقارنة بكمية الطاقة المتاحة من الأكسدة إلا أنها تكون كبيـرة إذا ما قورنت بكمية الطاقة الحرة (ΔG^o) لمعظم التفاعلات الحادثة في الجسم الحـي . وعليه يمكن أن يقترن هذا التفاعل بأنواع كبيرة جدا من التفاعلات المستخدمة للطاقـة (endergonic reactions) وبالتالي تستخدم لإتمام تلك التفاعلات .

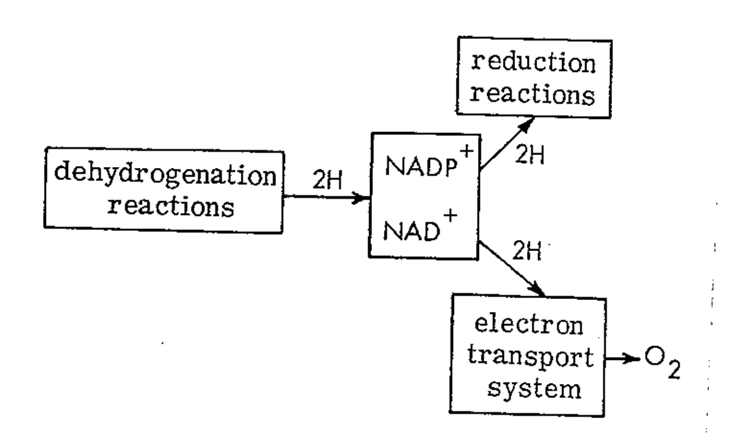
ويمكن القول بأن الـ ATP يعمل كمصدر سريع للطاقة ليس فقـط للأنشـطة الكيميائية للخلية ولكن لإنتقال النبضات العصبية وإنقباض العضلات أيضا . ويبين هذا أن الأكسدة البيولوجية تعتبر ـ بصفة أساسية ـ آلية لإنتاج الـ ATP غير أن معظـم تفاعلات الأكسدة في خلايا الثدييات لا يبدو أن لها هذه الوظيفة . لكن يجب أن نؤكـد أن بعض خطوات مسارات التمثيل الكبيرة في كل الخلايـا تأخـذ شـكل الأكسـدة أو الإختزال . فيشمل التفاعل العكسي لتحويل الجلوكوز إلي حمض اللاكتك مثلا

$$C_6H_{12}O_6 \rightleftharpoons 2\ C_3H_6O_3$$

علي كل من الأكسدة والإختزال . كما يشمل تحويل الكربوهيدرات إلي دهـون علـي تفاعلين أكسدة وتفاعلين إختزال . وتحدث تفاعلات الأكسدة بآلية إنتقـال الإلكتـرون المعتادة . أما الإختزال فيـتم تحفيـزه بإنزيمـات الديهيـدروجينيز Dehydrogenases بطريقة تجعلنا نقول أنها تفاعلات عكسية يستخدم فيها كل مـن الـ NADH والـ NADPH كمركبات معطية للإيدروجين (الـ NADH والـ NADPH مركبات تتكون كنتيجة لنزع الإيدروجين لنواتج تمثيلية أخري) . ويعتبر تحويل حمض البيروفيك إلي حمض اللاكتيك من أبسط الأمثلة علي ذلك :



ويمكن تصوير كل من الـ NAD والـ NADP وعلاقتها بمثل تلك التفاعلات وإنتقال الإلكترون كما يأتي :



وبمعني آخر فإن الـ NAD^+ والـ $NADP^+$ ليست مجرد عوامل لنقل الإيدروجين من نواتج تمثيلية معينة إلي نظام نقل الإلكترون ولكنها يمكن أن تعمل كعوامل لنقل الإيدروجين من ناتج تمثيلي إلي ناتج تمثيلي آخر . ويتبع ذلك أنها يمكن أن تلعب دورا هاما حتي في الخلايا التي لا يعمل فيها نظام نقل الإلكترون نتيجة لنقص الأكسوجين . وعلي العموم يعتبر الـ NAD^+ المسئول الرئيسي لنقل الإيدروجين من ناتج تمثيلي إلي نظام نقل الإلكترون بينما يكون الـ $NADP^+$ المسئول الرئيسي لنقل الإيدروجين من ناتج تمثيلي إلي ناتج تمثيلي آخر .

تفاعلات الأكسدة الأخري
Other Oxidative Reactions

علي الرغم من كون نظام نقل الإلكترون هو الآلية الأساسية التي تحفزعن طريقها تفاعلات الأكسدة في الكائن الحي إلا أن ذلك لا يعني علي الإطلاق أنها هي لطريقة الوحيدة . ولقد أوضحت نتائج الأبحاث المبكرة عن الأكسدة البيولوجية إلي عزل العديد من الإنزيمات المحفزة لتفاعلات الأكسدة البسيطة نسبيا والتي تشمل إنزيمات الأكسدة الهوائية Aerobic oxidation فمثلا يحفز إنزيم Polyphenol oxidase (الموجود في البطاطس) أكسدة البولي فينول Polyphenols مثل الكاتيكول Catechol . وفي هذا التفاعل يتم إزالة ذرتين إيدروجين من البولي فينول إلي الأكسوجين الجزيئى ليكون ماء

catechol → o-quinone ; ½O_2 → H_2O

وإنزيم الفينول أكسيديز Polyphenol oxidas عبارة عن بروتين معدني Metalloproein والمعدن في هذه الحالةهو النحاس (٠,٢%) الذي يعتقد أنه يقوم بتفاعل الأكسدة والإختزال الحلقية (Cyclic oxidation and reduction) والتي يمكن تصويرها كالآتي:

catechol → o-quinone ; $2Cu^{++}$ → $2Cu^{+}$ + $2H^{+}$; ½ O_2 → H_2O

وبالمثل فإن إنزيم التيروزينيز Tyrosinase الذي يحتوي علـي ٠,٣% حديـد هـو المسئول عن أكسدة التيروزين في الأنسجة الحيوانية إلي ثنـائي هيـدروكس الفينايـل ألانين Dihydroxyphenylalanine

Tyrosinase ⟶ Dihydroxyphenylalanine

وهو التفاعل الذي يعتبر الخطوة الأولي في سلسلة التفاعلات التي تـؤدي إلـي إنتـاج الميلانين Melanin وهي الصبغة الداكنة للشعر والجلد . وإنـزيم أكسـيديز حمـض الأسكوربيك Ascorbic acid oxidase وهو إنزيم مشابه يحتوي علي النحاس

ولايبدو أن لإنزيمات الأكسدة من نوع البروتين المعـدني Metalloproein oxidases أهمية كبيرة في الأنشطة الحيوية للخلية .

ويطلق إصطلاح الأكسيديز oxidase علي فلافوبروتينات معينة كونها قـادرة علي تحفيز تفاعلات الأكسدة التي يعمل فيها الأكسوجين الجزيئي كمستقبل للإيدروجين لذا يطلق علي هذه الفلافوبروتينات الديهيدروجينات الهوائية Aerobic dehydrogenases مثل الـ Amino acid oxidase الذي يحفز أكسدة الأحماض الأمينية (D) D- amino acids ولا يكون من ناتج التفاعل ماء ولكن بيروكسيد الإيدروجين (H_2O_2) كما يأتي :

$$R-CHNH_2-COOH + O_2 \longrightarrow R-\overset{NH}{\overset{\|}{C}}-COOH + H_2O_2$$

ويتضح أهمية هذا التفاعل في تحفيز إنزيم الــ Xanthine oxidase لتفاعـل تحويـل الزانثين إلي حمض اليوريك .

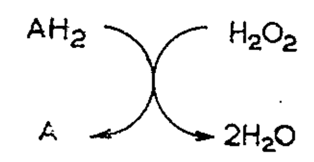
$$\text{Xanthine} + H_2O + O_2 \longrightarrow \text{Uric acid} + H_2O_2$$

وإنزيم الـ Xanthine oxidase عبارة عن فلافوبروتين يحتوي علي الموليبدينوم

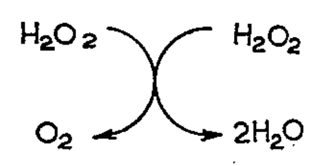
ويعتبر إنزيم الجلوكوز أكسيديز Glucose oxidase أحـد الفلافـين أكسـيديزات ذات الأهمية العملية حيث يمكن إستخراجه من فطر *Penicillium motatum* ويستخدم علـي نطاق واسع لتعيين وتقدير الجلوكوز :

$$Glucose + H_2O + O_2 \longrightarrow Gluconic\ acid + H_2O_2$$

وعموما تقوم إنزيمات الـ Hydroperoxidases تفاعلات الأكسدة التـي يعمـل فيهـا مركب بيروكسيد الإيدروجين (H_2O_2) كمسـتقبل للإيـدروجين Hydrogen reseptor والذي يتم إختزاله إلي ماء



ومن الأمثلة المعروفة جيدا لهذا القسم مـن الإنزيمـات هـو إنـزيم البيروكسـيديز المستخلص من نبات الفجل البري (horse radish) وإنزيم الكتاليز الموجود في أنسـجة الثدييات الذي يحفز التفاعل التالي :



ولا يعرف ـــ حتي الآن ـــ علي وجه اليقن مكان هذه الإنزيمات في التمثيل الغذائي في الخلية فربما تعمل هذه الإنزيمات علي التخلص من بيروكسـيد الإيـدروجين (H_2O_2) الناتج من إنزيمات الفلافوبروتين أكسيديز Flavoprotein oxidases ·

وإنزيم الكتاليز Catalase عبارة عن بروتين يحتوي علي حديد يبلــغ وزنـــه الجزيئي ٢٤٨٠٠٠ يحتوي علي أربعة ذرات حديد لكل جزئ . ويشارك الحديــد فـــي البروتين علي هيئة مجموعة إستدالية من الـــ Ferriprotoporphyrin لقد تم تنقية إنزيم الكتاليز Catalase والحصول عليه علي صورة بللورية من أنســجة الكبــد والكــرات الدموية الحمراء وهو أحد الإنزيمات المعروفة والقوية جدا حيث يمكن لجزيـــئ واحــد منه من تحليل ٢٦٤٠٠٠ جزيئ من بيروكسيد الإيدروجين (H_2O_2) في الدقيقة علـــي درجة حرارة الصفر المئوي .

جهد الأكسدة ـــ الإختزال Oxidation – Reduction Potentials :

لقد عرفنا أن عملية الأكسدة تشمل فقد إلكترونات بينما تشمل عملية الإختـــزال إكتساب إلكترونات . ويمكن تصوير تفاعل الأكسدة ـــ الإختزال في الحديد كما يلي :

$$\underset{\text{ferrous iron}}{Fe^{2+}} \underset{\text{reduction}}{\overset{\text{oxidation}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{ferric iron}}{Fe^{3+}} + e$$

وعند حدوث الإتزان (at equilibrium) أي عندما يحتوي المحلول علي كل من أيونات الحديدوز (Ferrous Fe^{2+}) والحديديك (Ferric Fe^{3+}) تكون معادلة الإتزان طبقا لقانون فعل الكتلة (Law of mas action) كالآتي :

$$\frac{[Fe^{3+}][e]}{[Fe^{2+}]} = K.$$

حيث تشير الأقواس إلي تركيز مواد التفاعل ويمثل (K) ثابت يوضح إتزان الأكسدة ـــ الإختزال .

فإذا غمس قطب كهربائي خامل (Inert electrode) ـــ من البلاتينيوم مـــثلا ـــ في هذا المحلول فإن الإلكترونات تميل إلي الهروب من أيونات الحديدوز معطية شحنة

موجبة إلي قطب البلاتييوم فإذا وصل نصف الخلية ــ خلال كوبري ملح ــ إلي قطب إيدروجين طبيعي (وهو قطب من غاز الإيدروجين تحت ضغط واحد جوي ومتوازن مع محلول درجة حموضته صفر (pH = 0) وذو جهد = صفر) ثم تــم قيــاس فــرق الجهد بين القطبين بالفولت . فإننا نلاحظ زيادة الشحنة الموجودة علي القطب الخامــل كلما زاد ميل الإلكترونات للهروب إليه ويكون ذلك نتيجة لميل النظام نحو الإنخفاض . ويعرف فرق الجهد بالفولت بين القطب الخامل وقطب الإيروجين الطبيعي بجهد الأكســدة ــ الإختزال Oxidation – Reduction Potential أو (E_h) Redox-potential الــذي يــتم حسابه طبقا للمعادلة التالية :

$$E_h = E^\circ + \frac{RT}{nF} \ln \frac{(\text{oxidant})}{(\text{reductant})}$$

حيث :

E° is the standard e.m.f. of the system.
R is the gas constant (in joules per mole per degree).
T is the absolute temperature.
F is the faraday (96 500 coulombs).
n is the number of electron equivalents.
ln is the logarithm to the base e.

وعند تساوي تركيــز المــادة المؤكســدة والمــادة المختزلــة تصــبح قيمــةالجزء In[oxidant][reductant] من المعادلة صفرا وتكون $E_h = E^\circ$ وعند معرفة قيمة E° فإنه يصبح من الممكن حساب الجهد E_h لأي درجة من الأكسدة أو الإختزال في النظام
وتطبق تلك العلاقات فقط عندما يكون تركيز أيون الإيــدروجين طبيعيــة أي تكون درجة الــ pH مساوية للصفر . وعندما يكون للــ pH قيمة غير تلــك (غيــر الصفر) تصبح E° هي E'° عندئذ يجب ذكر قيمة درجة الــ pH .

وتستخدم قيمة $E'_\circ$ كمقياس لشدة أو كثافة (intensity) تفاعلات الأكسدة أو الإختزال مثل كون الـ pH مقياس لتركيز الحمض أو القاعدة وليست السعة التنظيمية Buffering capacity . وعليه فالنظام ذو $E'_\circ = +0.1$ volt له جهد يجعله قابل لأكسدة النظام ذو $E'_\circ = -0.1$ ولكن يتم أكسدته بواسطة نظام $E'_\circ = +0.2$ volt

ويقاس قيمة الـ E_h إما بالطرق الكهربية كما سبق أن بيننا أو بطرق الصبغات المبينة (Indicator dyes or Redox indicator) . وعليه فيمكن إختزال المثيلين الأزرق Methylene blue التي لها قيمة $E'_\circ = +0.011$ volt عند درجة pH ٧ إلي صبغة Leucomethylene blue بأنظمة أكثر سلبية . وتستعمل صبغة 2,6-dichlorophenolindophenol ($E'_\circ = +0.217$ volt at pH 7) في التقدير الكمي لحمض الأسكوربيك ($E'_\circ = +0.06$ volt) حيث تكون عامل إختزال قوي .

التوازن بين كمية الطاقة الداخلة إلي الجسم والطاقة الخارجة منه وتأثيره علي البدانة

Intake / output Energy Balance and its effect on Obesity

البدانة أو السمنة مرض مزمن له نتائج حادة علي الصحة الطبيعية والنفسية والناحية الجمالية . وتمثل البدانة حالة من زيادة تخزين الدهن في الجسم . وتشير البدانة أساسا إلي الأعراض وليس إلي الأسباب . وبإعتبار مقاييس حجم الجسم ومحيطه تعرف البدانة علي أنها زيادة فيما يسمي بدليل وزن الجسم عن القيمة ٣٠

والبدانة أعقد من أن تكون مجرد عدم توازن بين كمية الطاقة الداخلة إلي الجسم والطاقة الخارجة منه (Intake / Output Energy Balance) بل تنشأ البدانة نتيجة لحدوث إضطرابات معقد الأسباب.فتلعب العوامل الوراثية والبيئية والنفسية والهرمونية جميعها دورا في تكوين البدانة . وتتسبب البدانة في كثير من الحالات نتيجة للتفاعل بين العوامل الوراثية والعوامل البيئية .

ولقد تجمعت المعلومات عن البدانة نتيجة إكتشافين هامين أولهما هو إمكان تحديد مواقع وراثية ناتجة عن حدوث طفرة مسببة للبدانة وثانيهما إكتشاف اللبتين Leptin ـــ وهو الناتج البروتيني للعامل الوراثي المسبب للبدانة ـــ والذي يؤثر عن طريق مستقبلاته الخاصة علي الهيبوثالاماس كعامل مضاد للبدانة .

ويحتاج تنظيم وزن الجسم إلي وجود منظومة هرمونية عصبية متكاملة تقلل من التأثيرات ذات المدي القصير علي التذبذب الحادث في إتزان الطاقة بالجسم . وتعمل العديد من الهرمونات والببتيدات المثيرة orexigenic والمثبطة للشهية Anorectic معا بطريقة شديدة التنظيم علي التأثير علي مراكز خاصة في الهيبوثالاماس (مراكز الجوع Feeding والشبع Satiety) المسئولة عن وزن الجسم .

والبدانة ضارة جدا بالصحة حيث تزيد مخاطر حدوث العديد من الأمراض المزمنة مثل مرض البول السكري وإرتفاع ضغط الدم وأمراض الشرايين التاجية .

والبدانة مصطلح يستعمل للإشارة إلي زيادة ترسيب الدهن بالجسم . وتعني البدانة الزيادة الغير عادية في وزن الجسم Over weight ويعرف المشتغلون بالصحة العامة فرط زيادة وزن الجسم علي أنه الزيادة الكبيرة في وزن الجسم والتي تشمل

العضلات والعظام والدهن والماء . غير أن البدانة تشير بصفة خاصة إلي الزيادة المفرطة في كمية دهن الجسم . وقد يزيد وزن الجسم وتنشأ البدانة في الأفراد الرياضيين وأبطال كمال الأجسام نتيجة للزيادة في وزن العضلات حيث يصبحوا في هذه الحالة زائدي وزن الجسم أو بدناء .

وتتسبب البدانة عادة نتيجة لزيادة حجم وعدد الخلايا الدهنية في جسم الفرد. حيث يحتوي جسم الفرد ذو الوزن الطبيعي علي ٣٠ : ٣٥ بليون خلية دهنية . ويزدادعدد تلك الخلايا عند زيادة وزن الجسم حيث تزداد تلك الخلايا أولا في الحجم ثم تزداد في العدد .

ولقد زاد معدل إستهلاك الطاقة الكلية نتيجة لفرط التغذية في السنوات الأخيرة نتيجة للتطور الحادث في التكنولوجيا والتحسن في مستوي المعيشة . كما أدي التغير في أسلوب المعيشة نتيجة لزيادة المهن التي تتطلب الجلوس أغلب الوقت إلي خفض معدلات إستهلاك الطاقة (فقد الطاقة) مما أدي إلي عدم التوازن بين كمية الطاقة المتاحة إلي كمية الطاقة المفقودة وزيادة شيوع البدانة بين الأفراد .

وتشير القياسات العالمية علي وجود حوالي ٢٥٠ مليون نسمة (حوالي ٧% من التعداد العالمي) بدناء وضعف إلي ثلاثة أضعاف هذا العدد من زائدي الوزن . ويوجد إرتباط موجب بين التقدم الإقتصادي والإجتماعي وشيوع البدانة .

مقاييس البدانة :

يوجد العديد من الطرق لقياس البدانة . ولعل أكثرها دقة هي قياس كمية دهن الجسم عن طريق وزن الفرد تحت الماء (بإستعمال أدوات خاصة) أو بإستخدام إختبار أشعة X والمعروفة بإسم Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) علي أن هذين الإختبارين غير عملية بل تستخدم في مراكز البحوث التي تملك الأدوات الخاصة بذلك أما الطرق البسيطة لقياس البدانة فتشمل قياس سمك ثنية من الجلد بفرجار خاص لقياس السمك Calipers وإستخدام تحليل الإعاقة الحيوية للكهرباء Bioelectric impedence analysis عن طريق إرسال تيار كهربائي ضعيف (غير ضار) خلال الجسم .

ويعتبر قياس دليل وزن الجسم Body Mass Index (BMI) من أكثر طرق قياس البدانة شيوعا حيث أنها طريقة سهلة التطبيق وتقيس بطريقة حقيقية الزيادة في الوزن وبذا أصبحت شائعة لبساطتها وسهولة إجرائها . وتستخدم لإيجاد دليل وزن الجسم معادلة مبنية علي النسبة بين إرتفاع الشخص ومربع طوله

$$\text{دليل وزن الجسم (BMI)} = \frac{\text{الوزن بالكيلوجرام}}{\text{مربع الطول (الإرتفاع) بالمتر}}$$

ويعتبر الفرد ذو دليل وزن أكثر من ٣٠ بدينا . ويمكن تقسيم البدانة حسب قيمة دليل الوزن إلي خمسة درجات كما هو موضح بالجدول التالي :

الدرجة	حـــــــالة البـــــــد انة	قيمة دليل الوزن
١	زائد الوزن Over weight	من ٢٥ : ٩ر٢٩
٢	بدانة متوسطة إلي معتدلة Mild to Moderet	من ٣٠ : ٩ر٣٩
٣	بدانة حادة Sever obesity	أعلي من٤٠ : ٤٥
٤	بدانة وبيلة Morbid obesity	أعلي من٤٥ : ٥٠
٥	بدانة فائقة Super obesity	أعلي من ٥٠

وتعتبر قياس دليل وزن الجسم دليلا عاما علي البدانة نظرا لبساطتها وسهولة إستعمالها . غير أنها لا تستطيع أن تعطي أي فكرة عن نسبة دهن الجسم . لذا فلا تعتبر طريقة دقيقة لقياس نسبة دهن الجسم .

ويشارك توزيع الدهون في مناطق الجسم المختلفة ـــ بجانب في زيادة الكمية المترسبة منه في الجسم ـــ مشاركة معنوية في إحداث مخاطر خاصة مثل الإصابة بأمراض التمثيل الغذائي وأمراض الأوعية الدموية والقلب . ويوجه الإهتمام ليس فقط إلي كمية الدهن بل إلي طريقة توزيعه بالجسم أيضا حيث يختلف توزيعة في أجسام الرجال عنه في أجسام السيدات .

ففي حالة ظهور البدانة في الجزء العلوي من الجسم يكون توزيع الدهن مركزي مما يعطي الفرد شكل التفاحة حيث يتوزع الدهن في هذه الحالة حول الوسط وفي مناطق البطن وهو ما يكون شائعا في الرجال . أما عند ظهور البدانة في الجزء السفلي من الجسم يكون توزيع الدهن طرفيا مما يعطي الفردد شكل الكمثري حيث يتوزع الدهن في هذه الحالة علي الأفخاذ والأرداف وهو ما يشيع حدوثه في النساء . ويكون الأشخاص الذين يتوزع الدهن عندهم في البطن أكثر عرضة لمشاكل صحية مرتبطة بالبدانة مثل مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وعلي الأخص أمراض الشرايين التاجية بالإضافة إلي إرتفاع ضغط الدم والإصابة بمرض البول السكري . وتقل هذه المخاطر الصحية عادة بإزدياد نسبة الدهن في الأحشاء (داخل البطن) أكثر من ترسيب الدهن تحت جلد البطن . وعادة ما تقاس النسبة بين الوسط إلي الأفخاذ لمعرفة طريقة توزيع دهن الجسم أو معرفة ما إذا كان الفرد تفاحي أو كمثري الشكل . حيث يقاس محيط الوسط عند أضيق نقطة ثم قياس محيط الأفخاذ عند أوسع نقطة ثم يقسم محيط الوسط علي محيط الأفخاذ لإستخراج النسبة بينهما وتزيد هذه النسبة في الإناث عن ٨ , أو أكثر بينما تزيد في الرجال عن الواحد الصحيح . وتعتبرهذه النسبة آمنة في الرجال إذا قلت عن ٩ , بينما تكون آمنة في النساء عندما تصل قيمتها إلي أقل من ٨ ,. وتزيد المخاطر الصحية للبدانة إذا زادت النبة بين الوسط إلي الأ فخاذ في أي من النساء أو الرجال عن الواحد الصحيح . وعليه يكون الشكل الكمثري أفضل من الشكل التفاحي .

تنظيم وزن الجســـم

Regulation of body weight

يلزم لتنظيم كتلة النسيج الدهني وجود توافق دقيق بين المنظومة الهرمونية العصبية لتقليل التأثيرات الحادة في تذبذب إتزان الطاقة علي المدي القصير . ويستهلك الإنسان البالغ سنويا حوالي مليون كالوري من الطاقة . وعلي الرغم هذه الكمية من الطاقة المتناولة فإن لمعظم الأشخاص الأصحاء القدرة للوصول إلي توازن

ملحوظ بين كمية الطاقة المتناولة وكمية الطاقة المفقودة والوصول إلي حالة الثبات الذاتي في الطاقة الأمر الذي يؤدي إلي ثبات وزن الجسم بثبات كمية الطاقة المخزنة

إن قدرة الحيوانات الزراعية الثديية علي زيادة كفاءة تخزين الطاقة الغذائية علي صورة دهن يعطيها قيمة حيوية عندما ينقطع عنها الإمداد الغذائي . وللحفاظ علي هذا المخزون الغذائي دون حدوث أي نوع من التعديل المستمر في شكل الجسم أو حجمه فإن الكائن الحي يجب أن يحافظ علي درجة التوازن بين الطاقة المتناولة والطاقة المستهلكة . وللأجسام الحية أنظمة لها قدرة عالية علي تنظيم توازن الطاقة ومخزون الدهن ولقد إقترح نظامان لشرح كيفية المحافظة علي ثبات وزن الجسم هما:

أولا : نظرية النقطة المحددة Set point hypothesis :

ويبني هذا الإفتراض علي أن التغير في مخازن الطاقة يكون دافعا لتعديلها عن طريق حدوث تغيير تعويضي في كل من معدل تناول الغذاء ومعدل إستهلاك الطاقة بطريقة تعيد مخازن الدهن إلي مستواها الأصلي قبل النقطة المحددة لحدوث التغيير. ولقد بذلك الجهود وأجريت العديد من الدراسات لمحاولة معرفة الآلية التي بواسطتها يستطيع الجسم قياس مخازنه من الدهن أو تحديد حالة التوازن بين كمية الطاقة المتناولة والمستهلكة حتي أمكن عام ١٩٩٤ إكتشاف العامل الوراثي الخاص بالبدانة والذي رمز له بالرمز (ob) ومن هنا كان بداية معرفة النظم التي عن طريقها يتم تنظيم توازن الطاقة وإيضاح طبيعة العامل الخاص بذلك والذي ينتقل عن طريق الدورة الدموية

ولقد أوضح Zhang وآخرون عام ١٩٩٤ عن أن تنشيط هذا العامل الوراثي في خلايا الأنسجة الدهنية ينتج عنه إفراز هرمون بروتيني خاص يطلق علية إسم هرمون اللبتين (*Liptin*) بكمية تتناسب مع مستوي كتلة دهن الجسم . ولقد برزالإهتمام بهذا الهرمون علي أنه الهرمون الفعال المضاد للسمنة أو البدانة حيث يؤدي إفرازه إلي تقليل معدل تناول الطاقة (الغذاء) وزيادة معدل إستهلاكها (فقد الطاقة) عن طريق مسار معين . وأضافوا أن عدم القابلية لإفراز اللبتين أو عدم

الإستجابة له تؤدي إلي زيادة في تناول الغذاء وقلة في معدل فقد الطاقة مما يؤدي حتما إلي ظهور السمنة أو البدانة .

ولقد أدي إكتشاف اللبتين بالإضافة إلي إكتشاف العديد من الببتيدات العصبية Neuropeptides إلي تمييز المسار الإغتذائي العكسي المنظم لإفراز اللبتين بخطواته المميزة والتي تتلخص في وجود المراكز الحساسة والمستقبلات ومنظومة من المؤثرات الآتية والتي تحدد آلية تنظيم وزن الجسم :

١) مركز حساس (sensor) يقيس مستوي الطاقة في الجسم .
٢) مراكز الهيبوثالاماس التي تستقبل درجة كثافة الإشاراة العصبية الواصلة إليها في هذا الصدد وتتكامل من خلال مستقبلات هرمون اللبتين .
٣) منظومة المؤثرات التي تؤثر علي مدي توازن الطاقة أي كمية الطاقة المتناولة وكمية الطاقة المفقودة . ويعتبر هرمون اللبتين والذي يتم إفرازه بكمية تتناسب مع كتلة دهن الجسم الطرف الوارد للمحور المنظم لوزن الجسم كما تعتبر الخلايا العصبية الحساسة لهرمون اللبتين هي خلايا الهيبوثالاماس المستهدفة في هذا الصدد .

ويعدل إرتباط اللبتين بمستقبلاته تأثير العديد من العوامل الوراثية المنتجة لببتيدات الهيبوثالاماس المتخصصة التي تنظم معدلات تناول الغذاء وإستهلاك الطاقة . ويعتبر الببتيد العصبي (Y) والمعروف علميا بإسم (NPY) Neuropeptide Y ومستقبلات الميلانوكورتين Melanocortin أهم الببتيدات العصبية للهيبوثالاماس حيث أنهما يعملان كأهم مفاتيح تنظيم وزن الجسم . ويعتبر الببتيد العصبي (Y) منبه فعال للشهية . ويعمل في الهيبوثالاماس كمرسل عصبي (effector) مركزي لخفض اللبتين وعليه يبدو أنه يعمل كوسيط هام عند الإستجابة للمستويات المنخفضة لهرمون اللبتين التي تحدث إثناء الصيام .

ويمثل الطرف الصاعد لمحورتنظيم وزن الجسم بشبكة من الخلايا العصبية تحتوي مستقبلات متخصصة لببتيدات الهيبوثالاماس العصبية ويشارك الجهاز العصبي الذاتي أيضا في مكونات هذا الطرف الصاعد حيث يزيد اللبتين من نشاط الجهاز العصبي الذاتي الذي يتوسط تأثيره علي معدل فقد الطاقة . ويمكن أن يؤدي عدم تنظيم

أي من المسارين الوارد المركزي أو الصاعد المشلركين في تنظيم وزن الجسم أو ظهور البدانة أو السمنة إلي عدم التوازن بين كمية الطاقة المتناولة وكمية الطاقة المفقودة وبذا تكون البدانة نتيجة لذلك .

ويمكن تلخيص نظرية تنظيم وزن الجسم (إتزان الطاقة) طبقا لنظرية النقطة المحددة فيما يلي :

يؤدي حدوث فقد في دهن الجسم إلي إنخفاض في إنتاج وإفراز هرمون اللبتين مما يؤدي إلي إنخفاض مستواه في الدم . ويعمل هذا بالتالي علي تنبيه الببتيد العصبي (Y) في الهيبوثالاماس . يتفاعل الببتيد العصبي (Y) مع مستقبلاته علي الهيبوثالاماس وينشأ عن ذلك تدفق سلسلة من الأحداث تشمل زيادة تناول الغذاء وإنخفاض فقد الطاقة وزيادة النشاط الجارسمبثاوي . ويكون من نتيجة ذلك حالة من التوازن الموجب في الطاقة حيث يزيد كمية الطاقة المتناولة (الغذاء المتناول) علي كمية الفقد في الطاقة لتعويض كمية الفقد الحادثة في دهن الجسم .

وعلي العكس يسبب زيادة دهن الجسم إلي زيادة مستوي لبتين الدم مما زيادة إفراز الهرمون المنبه للخلايا المفرزة للميلانين (Melanocyte - stimulating hormone) الذي يؤدي إتصاله بمستقبله إلي خفض تناول الغذاء وزيادة إستهلاك الطاقة وزيادة النشاط العصبي السمبثاوي مما يؤدي إلي حالة من التوازن السلبي للطاقة لتقليل الزيادة الحادثة في دهن الجسم . ويمكن تلخيص ذلك تخطيطيا كما يأتي :

١) عند حدوث إنخفاض في مخزون الجسم من الطاقة (الدهن) :

حالة إنخفاض دهن الجسم ← ينخفض مستوي اللبتين ← ينبه إفراز الـــNPY

↓ ↑

يعوض عن الطاقة المفقودة ← يزيد الطاقة المتناولة ← زيادة تناول الغذاء وإنخفاض معدل الفقد في الطاقة

٢) عند حدوث إرتفاع في مخزون الجسم من الطاقة (الدهن) :

حالة إرتفاع دهن الجسم ← يزيد مستوي اللبتين ← ينبه إفراز الـــ MSH

↓ ↑

يقلل من تزيد الطاقة المفقودة ← تقل الطاقة المتناولة ← يقل معدل تناول الغذاء ويزيد معدل الفقد في الطاقة

ثانيا : نظرية نقطة إعادة الضبط Settling point hypothesis :

لقد نالت النظرية الأولي وهي نظرية النقطة المحددة النقد لأنه إذا كان تنظيم مخازن دهن الجسم يتم مركزيا فإن تأثير كمية دهن الغذاء تكون لها تأثير بسيط علي تنظيم وزن الجسم وهو ما لم تثبته الدراسات التي أوضحت شيوع البدانة بنسبة تبلغ ٣ أضعاف في المجتمعات التي تستهلك الدهن إذا ما قورنت بالمجتمعات التي تعتمد علي السكر بصفة أساسية لتدبير إحتياجاتها من الطاقة .

لذا وضعت نظرية أخري سميت بنظرية نقطة إعادة الضبط والتي إفترضت إمكانية إعادة ضبط الدهن بواسطة ما يسمي بمنظم الدهن adipostat (مثل منظم الحرارة Thermostat) عن طريق عوامل موجودة داخل البيئة . وتفترض هذه النظرية علي أن القدرة علي الحفاظ علي الوزن عندما يكون مختلف مسارات التمثيل الغذائي — التي تم تغييرها بواسطة قابلية أي من العوامل الوراثية التي نحملها — مضبوطة علي التوازن مع البيئة التي يعيش فيها الفرد . وتشمل العوامل التي تبدي القدرة علي إعادة ضبط منظم الدهن : الأدوية وتكوين وحساسية الغذاء المعتاد ومستوي المجهود المعتاد .

الببتيدات العصبية المنظمة للشهية Appetite-regulating neuropeptides :

لقد حدث تقدم كبير خلال العشرة سنوات الأخيرة فيما يختص بالمعلومات المتعلقة بتنظيم الشهية وتوازن الطاقة حيث تم تحديد العديد من الببتيدات المركزية أو الطرفية والتي تؤثر علي تناول الغذاء وإستهلاك الطاقة . ويمكن تمييز مجموعتين من الببتيدات المنظمة للشهية :

١) الببتيدات المثيرة للشهية Orexigenic peptides أوالببتيدات العصبية البنائية Anabolic neuropeptides وهي ببتيدات تزيد معدل تناول الغذاء وتقلل إستهلاك أو فقد الطاقة وتسهل تخزين الدهن .

٢) الببتيدات المقللة للشهية Onorectic peptides أوالببتيدات العصبية الهادمة catabolic neuropeptides وهي ببتيدات تقلل معدل تناول الغذاء وتزيد إستهلاك أو فقد الطاقة وتسهل فقد في مخازن الدهن .

أولا : البيتيدات المثيرة للشهية وكلها تعمل علي تنبيه الأكل : وتشمل

١) **البيتيد العصبي (Y) أو Neuropeptide Y (NPY) :**

وهو عديد ببتيد يتكون من ٣٦ حمض أميني له تأثير قابض للأوعية الدموية يسبب الإنقسام الميتوزي في الأوعية الدموية ويبدو أن له دور في تنظيم ضغط الدم وتكوين الأوعية الدموية . وهو عامل فعال في فتح الشهية يلعب دورا هاما في تنظيم سلوك تناول الطعام . ويعتبر لحد كبير منبه فعال لتناول الأكل يتم تحديده داخل الجهاز العصبي المركزي ويزداد إفرازه من النواة المنحنية Arcuate nucleus في كل الحالات المرتبطة والدافعة للأكل مثل الجوع وإنخفاض جلوكوز الدم . وعلي النقيض يحدث إمتصاص الغذاء المهضوم تثبيط البيتيد العصبي (Y) مما يسبب التوقف عن تناول الغذاء . كما يسبب هرمون اللبتين إخماد إفراز هذا البيتيد

٢) **مثيـــــرات الشهية (الأوركسينات Orexins) :**

وهما ببتيدان Orexin - A وOrexin - B تم عزلهما حديثا من هيبوثالاماس الفـــئران لهما دور في العديد من أجهزة التنظيم منها الثبات الذاتي للطاقة Energy homeostasis وتنظيم التغذية . حيث ينبهان الشهية وتناول الأكل . وتوجد مستقبلات الأوركسين في الهيبوثالاماس كما توجد في الجهاز العصبي المعوي Entric nervous system وفي البنكرياس والأمعاء وينخفض مستويات الـــ Orexin - A في الأشخاص البدناء مما يؤدي إلي الإعتقاد بأنه يلعب دورا في تنظيم تمثيل الطاقة في الإنسان .

٣) **البيتيد المرتبط بالأجوتي Agouti-related peptide (AgRP)**: وقد يسمي مضاد مستقبل الميلانوكورتين الداخلي endogenous melanocortin receptor antagonist ويعمل هذا البيتيد كمضاد منافس داخلي لجميع مستقبلات الميلانوكورتين (MCR_s) ولا يستطيع هرمون (αMSH) الإرتباط بمستقبل الميلانوكوتين (MC_4R) لإحداث الإشباع عند وجود كمية كبيرة من AgRP عند النواة الجاربطنية Paraventricular nucleus (PVN) في الهيبوثالاماس .

٤) **الجالانين (Galanin (GAL** :

وهو ببتيد منبه للشهية يوجد في العديد من أنوية الهيبوثالاماس . ويبدو أنه مرتبط بتناول الدهن . فلقد وجد أن حقنه في هيبوثالاماس الفئران الشبعانة سبب تنبيه تناول الغذاء وعلي الأخص الغني بالدهن . كما لوحظت زيادة في تعبير الجين المسئول عن تكوين الجالانين في القوارض البدينة وراثيا والتي تفضل الأغذية الغنية بالدهون عن الأغذية الطبيعية .ويساعد هذا الببتيد علي خفض إستهلاك الطاقة .

ثانيا : الببتيدات المقللة للشهيةAnorectic peptides : وكلها تعمل علي تثبيط تناول الطعام وتشمل :

١) منتجات طلائع الميلانوكورتين الأفيونية (Pro-opiomelanocortinproducts (POMC

ينتج البيتاإندورفين (β - endorfin) من أول إنشقاق للـــ POMC وهو هرمون هام في تنظيم الإستجابات الخاصة بالإجهاد Stress بينما يكون الناتج الرئيسي للإنشقاق الثاني هو هرمون(αMSH) ومستقــبلات الميلانوكــورتين الأربـــعة (MCR_{1-4})
وعليه فإنPOMC هو ببتيد مهم لمنظومة الميلانوكورتين التي يبدو أن لها دور في توازن الطاقة . وهو واحدة من منظومة رئيسية في المخ يتم تنشيطها عن طريق اللبتين .

وتشمل منظومة الميلانوكورتين :

١) (αMSH) .

٢) الببتيد المرتبط بالأجوتي(Agouti-related peptide (AgRP

٣) ومستقبلات الميلانوكورتين (MCR_3) و (MCR_4)

ولكل من (αMSH) ومستقبلات الميلانوكورتين ٣ و ٤ تأثيرات مقللة للشهية بينما يعتبر (AgRP) كواحد من الببتيدات الفعالة المثيرة للشهية

وينتج هرمون الـــ (αMSH) من إنحلال الـــ POMC ويرتبط بعد إفرازه بمستقبلات الميلانوكورتين (MCR_3) و (MCR_4) إلي حدوث حالة من الشبع ويشارك في تقليل الشهية وزيادة معدل التمثيل الغذائي .

ويؤدي زيادة التغذية وحقن اللبتين إلي تنبيه تخليق POMC وناتج إنشقاقه (αMSH) الذي يعمل علي تقليل الشهية نتيجة لإتحاده بمستقبلات الميلانوكورتين داخل النواة الجاربطنية للهيبوثالاماس .

٢) **العامل المنبه للخلايا العصبية الهدبية Ciliary neurotrophic factor (CNTF :**

وهو عامل معروف قديما بتنبيه الخلايا العصبية المحركة الموجودة في العقد العصبية الهدبية والحبل الشوكي ويرتبط نقصة بمرض الخلايا العصبية المحركة في الإنسان . ويسبب هذا العامل نقص غير متوقع في وزن الجسم عند إستخدامه في علاج حالات نقصه . وهناك إعتقاد راسخ علي أن هذا العامل يعمل عن طريق آلية مشابهة لهرمون اللبتين مسببا نقص الوزن . ويبني هذا الإعتقاد علي أن هذا العامل يؤثر عن طريق مستقبلات لا ترتبط فقط بمستقبلات اللبتين بل أنها تتوزع داخل أنوية الهيبوثالاماس المشاركة في تنظيم التغذية . وتشير نتائج تحليل إشارات الهيبوثالاماس إلي قدرة هذا العامل في تثبيط تناول الغذاء دون إحداث إشارات الجوع أو الإرتباط بأي إستجابات للإجهاد ولكنها ترتبط بمنع الأكل . وعليه وعلي العكس في إجراء الدفع الغذائي أو إتباع أي علاج للسمنة فإن وقف إعطاء هذا العامل لا يسبب زيادة كبيرة في التغذية أو وزن الجسم .

٣) **اليوروكورتين Urocortin (UCN)** :

لعامل اليوروكورتين المكتشف حديثا والبروتين الناتج عنه تأثير مقلل للشهية Anoretic action حيث يقلل حقنه داخل بطين المخ Derebroventricular من تناول الغذاء وخفض وزن الجسم .

٤) **Cocaine and Amphetamine-regulated trascript(CART)** :

يتم حث إفراز الـــ (CART) باللبتين بينما يتم تقليل إفرازه بالصوم . وله تأثير مقلل للشهية مما يؤدي إلي تقليل تناول الطعام وخفض وزن الجسم. ويثبط إستمرار حقنه داخل بطين المخ في الفئران كمية الغذاء المتناول وزيادة معدل أكسدة اللبيدات والحد من معدل تخزين الدهن .

مراكز الجوع والشبع في الهيبوثالاماس
Hypothalamic Feeding And Satiety Centers

يتم تنظيم الشهية – علي ما يبدو – بواسطة العديد من المناطق في الهيبوثالاماس منها مركز التغذية (Feeding center) الموجود في النواة البطنية الجانبية في الهيبوثالاماس Ventro-lateral nucleus (VLH) ومركز الشبع (satiey center) الموجود في النواة البطنية الوسطية Ventro-medial nucleus (VMH) للهيبوثالاماس . ويرسل مركز الجوع إشاراته إلي قشرة المخ Cerebral cortex لتنبيه الأكل . ويقوم مركز الشبع بتعديل هذه الإشارات بإرسال إشارات مثبطة لمركز الجوع (أو مركز الأكل) .

وتؤثر العديد من العوامل علي تنشيط مركز الشبع منها :

١) إرتفاع مستوي جلوكوز الدم أو مستوي الإنسولين الذي يؤدي إلي تنشيط مركز الشبع

٢) تمدد المعدة بعد الأكل الذي يعمل كمنشط لمركز الشبع الذي يتم تعديل الإشارات الواصلة إليه بواسطة ببتيد الكولي سستوكينين Cholecystokinin .

٣) إن كل من مركزي الجوع والشبع حساسة للببتيد العصبي NPY وإلي الأمينات الأحادية Monoamines مثل الكاتيكولامينات Catecholamines (الأدرينالين والنورأدرينالين) والسيراتونين Seratonin والتي ينظم الشبع والشهية وإستهلاك الطاقة

<u>مكونات إستهلاك الطاقة Components of energy expenditure</u> :

كما سبق أن بينا فإنه يجب إلا يزيد مقدار الطاقة المتناولة عن مقدار المستهلك منها إذا أريد الوصول إلي وزن ثابت للجسم أي أنه في حالة ثبات وزن الجسم فإن :

Energy Intake = Energy Expenditure

ويتم إستهلاك الطاقة عن طريق :

١) إستهلاك الطاقة أثناء الراحة أو معدل التمثيل الغذائي القاعدي :

وهو يعكس كمية الفقد في الطاقة أثناء الراحة عن طريق التمثيل الغذائي والأنشطة الطبيعية للأعضاء وهي تكون حوالي ٦٠ : ٧٠% من الإستهلاك اليومي للطاقة ويبلغ كمية إستهلاك الطاقة أثناء الراحة للذكر البالغ وزنه ٧٠ كجم حوالي ١٥٠٠ كيلوكالوري / يوم . ويزيد كل من الإجهاد واللبتين والبرد معدل التمثيل الغذائي أثناء الراحة بطريقة غير مباشرة عن طريق تنشيط الأعصاب السمبثاوية .

٢) **فقد الطاقة وتولد الحرارة الناتجة عن المجهود :**

تحول العضلات الهيكلية الطاقة الكيميائية الموجودة في مركبات الطاقة مثل الـــ (ATP) إلي طاقة حركية (ميكانيكية) مع إنتاج حرارة. ويتراوح هذا النوع من الفقد في الطاقة ما بين ٥ : ٥٠% من المجموع الكلي للفقد الحادث في الطاقة حسب إختلاف المجهود العضلي.

٣) **الحرارة المتولدة عن الأكل :**

يمثل التأثير الحراري للأكل حوالي ١٠% من كمية الفقد اليومي في الطاقة . ويمثل هذا النوع من الفقد في الطاقة الطاقة المستخدمة في الهضم والتحول الكيميائي للغذاء الممتص لإستخدامه في التمثيل وتخزين الطاقة .

دور الأنواع المختلفة من الأنسجة الدهنية في إتزان الطاقة :

من المعروف أن هناك نوعين من الأنسجة الدهنية هما النسيج الدهني الأبيض والنسيج الدهني البني

١) **النسيج الدهني الأبيض White Adipose Tissue** : ويشمل كل من دهن تحت الجلد ودهن الأحشاء الداخلية وهو أكثر شيوعا . ويعمل النسيج الدهني الأبيض علي تخزين الطاقة علي صورة دهن يمكن تحويله عن طريق التحلل الليبيدي Lipolysis إلي أحماض دهنية حرة .

٢) **النسيج الدهني البني Brown Adipose Tissue** : ويتوزع هذا النسيج حول العديد من الأوعية الدموية في الرقبة والبطن وتعمل هذه الأنسجة علي أكسدة الليبيدات لإستخدام الطاقة الناتجة عنها بواسطة القلب كما تعمل علي التخلص من كمية الدهون الزائدة . ويحتوي الميتوكوندريا لخلايا النسيج الدهني البني علي ثلاثى أنواع من البروتينات المنفصلة Uncoupling proteins (UCP) وهي UCP_1 و UCP_2 و UCP_3 . وتعتبر هذه البروتينات متممة لبروتينات الغشاء الداخلي للميتوكوندريا . وتعمل هذه البروتينات علي فصل عمليات تنفس الميتوكوندريا من الفسفرة المؤكسدة مقللة بذلك من إنتاج الـــ ATP وتزيد بذلك من كمية الحرارة المفقودة .

ويلعب النظام الأدرينالي الإثارة Adrenergic system الدور الرئيسي في تنظيم إستهلاك الطاقة وتنبيه العديد من الإشارات الواردة Afferent signals مثل البرد والإجهاد التي تساعد علي تنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي ليرسل الألياف العصبية

المحركة للنسيج الدهني البني داخل العضلات الهيكلية . ويتميز النسيج العصبي البني بغناة بمستقبلات الـــ Beta 3-adrenergic receptors التي عند تنشيطها يحدث تحلل الليبيدات وإنتاج الحرارة من خلال تنشيطها للبروتينات الغير مرتبطة والتي تشمل UCP_1 و UCP_2 و UCP_3 .

وينبه تنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي من خلال مستقبلات Beta adrenergic receptors التحلل الليبيدي في النسيج الدهني الأبيض مما يؤدي إلي فقد موادالطاقة من الخلايا الدهنية . ويؤدي تنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي أيضا إلي زيادة معدل إفراز الهرمون المنبه للدرقية (TSH) مع زيادة أفراز هرمونات الدرقية التي تعمل علي زيادة معدل إستهلاك الطاقة أثناء الراحة. كما يعمل الجهاز العصبي السمبثاوي علي زيادة معدل إستهلاك الأكسوجين في العضلات الهيكلية أثناء المجهود لزيادة معدل إستهلاك الطاقة بطريقة إرادية .

دور دهن الغذاء في تنظيم وزن الجسم :

من الملاحظ أنه علي الرغم من إستهلاك الجسم لغذاء خليط من الكربوهيدرات والدهن والبروتين إلا أن تخزين الطاقة يكون علي صورة دهن. أما بالنسبة للبروتينات فإن لها قدرة تخزينية محدودة . ويكون التمثيل الغذائي في أغلب الأحيان تام التنظيم . أما الكربوهيدرات فإن لها قدرة تخزينية محدودة وذلك علي صورة جليكوجين في الكبد والعضلات. ويسمي الجليكوجين مخزن الطاقة قصير المدي . حيث يكون من السهل إستنفاذه بعد الصيام وأثناء الليل أو نتيجة المجهود الشديد . وتستعمل معظم الكربوهيدرات الممتصة مباشرة في إنتاج الطاقة في الإنسان حيث له إمكانيات محدودة لتحويل الزائد من الكربوهيدرات إلي دهن لتخزين الطاقة . كما تحتاج عملية تحويل الكربوهيدرات إلي دهن إلي تحويل حوالي ٢٥% من محتواها من الطاقة إلي الصورة الحرارية (طاقة حرارية) . غير أنه عند تناول كمية زائدة من الدهن فإنها تتجمع في الجسم علي صورة طاقة مخزونة حيث تحتاج إلي ترسيب الجلسريدات الثلاثية في الغذاء إلي ترسيبها في الأنسجة الدهنية إلي قدر ضئيل من الطاقة .

وتختلف الإستجابة التمثيلية Metabolic responses لكربوهيدرات ودهن الغذاء بشكل واضح . فينبه كربوهيدرات الغذاء زيادة إفراز الإنسولين للحد من إرتفاع

جلوكوز الدم. ويشجع الإنسولين علي أكسدة الكربوهيدرات مع زيادة إستخدام الزائد منها كمصدر من مصادر الوقود. وعلي النقيض من ذلك فإن الإسجابة التمثيلية الناتجة عن تناول وجبة عالية في محتواها الدهني تكون عبارة عن تنبيه تخزين الدهن دون حدوث أكسدة فيه . وعليه تنشأ البدانة أساسا من تراكم الدهن الزائد في الأنسجة الدهنية نتيجة لعدم فاعلية الدهن الزائد في الغذاء من التأكسد لإنتاج الطاقة الحرارية اللازمة .

التنظيم الهرموني لوزن الجسم
Hormonal Regulation Of Body Weight

تلعب العديد من الهرمونات دورا هاما في تنظيم وزن الجسم عن طريق تنظيم معدل تناول الغذاء ووزن المحتوي الدهني في الجسم أي تحقيق التوازن بين كمية الطاقة الداخلة للجسم عن طريق الغذاء وكمية الفقد في الطاقة بمختلف سبل الفقد . ولعل أكثر الهرمونات أهمية في هذا الصدد هي تلك التي تم إكتشافها خلال العقد الأخير من الألفية الثانية وبداية الألفية الثالثة وهي هرموني اللبتين Liptin وهرمون الجريلين Ghrelin . كما يلعب هرمون الإنسيولين دورا رئيسيا في هذا التنظيم . كما تشارك هرمونات أخري مثل هرمونات الدرقية Thyroxin وهرمون النمو STH والجلوكوكورتيكويدات Glucocorticoids والأدرينالين Adrinalin والميلاتونين Melatonin في تنظيم وزن الجسم . ويؤدي أي خلل في أي من تلك الهرمونات إلي حدوث خلل في عملية تنظيم وزن الجسم عن طريق زيادة الوزن أو نقصه.

أولا : هرمون اللبتين Liptin :

يفرز اللبتين من خلايا الأنسجة الدهنية . ويقوم بتنظيم معدل إستهلاك الطاقة Energy expendeture ومعدل تناول الطاقة Energy intake وبالتالي فهو يشارك في تنظيم وزن الجسم Body weight regulation.

وهرمون اللبتين Liptin مركب بروتيني Polypeptide يتكون من ١٦٧ حمض أميني تم إكتشافه عام ١٩٩٤بواسطة العالم Zhang الذي تمكن من إستنساخ العامل الوراثي الخاص بالبدانة obese gene (ob) حيث يؤدي حدوث أي عيب فيه إلي ظهور الصفات الشكلية للسمنة أو البدانة Obesity والإصابة بمرض البول السكري

والمقاومة للإنسيولين في الفئران ذات التركيب الوراثي ob/ob (الفئران حادة البدانة وراثيا).ولقد أمكن تحديد الناتج البروتيني لهذا العامل الوراثي كما ومعرفة طريقة تحليله وتحديد نسبته في الدم بواسطة العالم Considineعام ١٩٩٦أي بعد عامين من نجاح إستنساخ عامله الوراثي .

ويشتق إسم هرمون اللبتين من الكلمة اليونانية (Liptos) التي تعني نحيف والتي تدل علي وظيفة هذا الهرمون. ويبدو أن للبتين وظيفتين مزدوجتين حيث يقوم بخفض معدل تناول الغذاء وزيادة معدل فقد الطاقة مما يؤدي إلي ميل الفرد لزيادة معدل أكسدة الدهن . لذا فله تأثير مقلل لوزن الجسم . وعليه يعتبر عامل مضاد للبدانة أو السمنة Antiobesity factor . ويتم تكوين وإفراز اللبتين من الأنسجة الدهنية البيضاء White adipose tissues كما توجد كمية قليلة منه في الأنسجة الدهنية البنية Brown adipose tissues . وأحيانا يطلق علي اللبتين هرمون النسيج الدهني Hormone of adipose tissue حيث يتم إفرازه من الخلايا الدهنية Adypocytes في تيار الدم مباشرة . ويظهر اللبتين تأثيراته من خلال مستقبلاته الموجودة في الهيبوثالاماس لذا فأحيانا يطلق عليه عامل الشهية كما سماه Flier عام ١٩٩٧ .

تنظيم إنتاج اللبتين Regulation Of Liptin Production :

لقدأوضح Considin وآخرون عام ١٩٩٦أن متوسط محتوي سيرم الدم من اللبتين في الأشخاص العاديين ٥ر٧ نانوجرام /١٠٠ ملليلتر من السيرم ± ٣ر٩ بينما يبلغ ٣ر٣١ ± ١ر٢٤ نانوجرام في الأفراد المفرطين في السمنة . وتوجد إرتباط موجب قوي بين مستوي تركيز اللبتين في سيرم الدم ونسبة دهن الجسم ودليل وزن الجسم .

ويبلغ فترة نصف العمر لهرمون اللبتين ٣٠ دقيقة . وتصل أعلي تركيز له في الدم بين منتصف اليوم والصباح الباكر بينما يصل أقل تركيز له حوالي منتصف اليوم . ويؤدي إرتفاع نسبة اللبتين ليلا إلي تنشيط الشهية للأكل في المساء عندما يكون الأشخاص نائمون .

ويعتبر الجنس من أهم العوامل المؤثرة علي نسبة اللبتين في بلازما الدم . وتتميز السيدات بزيادة تركيزات اللبتين بشكل واضح عن الرجال عند أي درجة من

درجات المحتوي الدهني بالجسم . وتزداد نسبة اللبتين في بلازما السيدات أثناء دور الجسم الأصفر من الدورة الجنسية . وتلعب الهرمونات الجنسية دور في تنظيم إفراز اللبتين بواسطة الخلايا الدهنية . كما تختلف معدل إنتاج اللبتين بإختلاف المناطق الدهنية بالجسم . فتكون أعلي معدل إفراز له في النسيج الدهني تحت الجلد Subcutanious adipose tissue عن النسيج الدهني الثربي Omental adipose tissue أو النسيج الدهني خلف البريتوني Retroperitoneal adipose tissue أو النسيج الدهني المساريقي Mesentric adipose tissue .

ويؤدي طول فترة الصيام إلي خفض مستويات اللبتين بينما يزيد مستواه بزيادة معدلات التغذية .

وتؤثر العديد من الهرمونات علي معدل إنتاج وتكوين اللبتين في الإنسان. فيؤدي إستمرار حقن الإنسيولين إلي زيادة ملحوظة في مستويات اللبتين في الدم . وتزيد الكورتيكوستيرويدات تركيزات اللبتين في البلازما .

البروتينات المرتبطة باللبتين Liptin binding proteins :

يوجد االلبتين في الدورة الدموية علي الحالة الحرة أو الحالة المرتبطة . وقد يكون الدور المحتمل للبروتينات المرتبطة باللبتين هو تسهيل إنتقاله عبر الحاجز الدموي الدماغي Blood brain barrier إلي أماكن تأثيره في الهيبوثالاماس.

ويوجد جزء أكبر من اللبتين المرتبط في الدورة الدموية للأشخاص النحفاء عنه في البدناء الذي يكون أغلبية اللبتين في دورتهم الدموية علي الصورة الحرة . أما في الأشخاص الأصحاء الطبيعيين فإن ٦٠ : ٩٨ % من الكمية الكلية للبتين تكون في صورة مرتبطة. ويبدو أن سبب وجود أغلبية اللبتين في الأشخاص النحفاء علي الصورة المرتبطة هو خفض التأثيرات المثبطة لللبتبن علي معدل تناول الغذاء .

مستقبلات اللبتين Liptin receptors :

يوجد أربعة صور من مستقبلات اللبتين في الإنسان هي a,b,c, d ويعمل اللبتين علي الجهاز العصبي المركزي عن طريق تنشيط مستقبلات اللبتين . كما ثبت وجود مستقبلات اللبتين أيضا في الأنسجة الطرفية . وبصفة عامة توجد مستقبلات

اللبتين في خلايا العديد من الأعضاء مثل المخ ونخاع العظام وكبد الأجنة والطحال والأنسجة المخاطية الهضمية والأنسجة الدهنية والبنكرياس وغدة الأدرينال والعضلات الهيكلية وأنسجة الرئة .

أماكن فعل اللبتين :

تدل العديد من الأدلة علي أن الهيبوثالاماس هو المعني بتأثيرات الشبع أو الإمتلاء satiety الذي يحدثه اللبتين وهو ما تدل عليه الحقائق التالية :

١) للبتين تأثير أكثر فاعلية علي خفض وزن الجسم عند إعطائة حقنا في الجهاز العصبي المركزي عنه عندما يعطي طرفيا .

٢) وجود مستقبلات اللبتين في العديد من أنوية الهيبوثالاماس والتي تشمل VMH, LHN and PVN حيث أن لكل نواة من تلك الأنوية أهمية في تنظيم وزن الجسم

٣) يؤدي ورم النواة VMH إلي ظهور البدانة .

هذا بالإضافة إلي وجود تأثيرات للبتين علي المستوي الطرفي حيث توجد مستقبلات اللبتين بشكل واسع في العديد من الأنسجة وبذا يؤثر علي العديد من الأنسجة حيث يخفض من تخليق الليبيدات في مزارع الخلايا الدهنية .

التأثيرات الفسيولوجية للبتين في الإنسان :

إن أول وظيفة عرفت للبتين بعد إكتشافه هي دوره في تنظيم وزن الجسم . ولقد نال هذا الهرمون الإهتمام كعقار فعال في منع البدانة غير أن تأثيراته الفسيولوجية الهرمونية تعتبر معقدة . وتوجد نوعان من التأثيرات

١) تأثير اللبتين علي إفراز وفعل الإنسولين :

يخفض اللبتين كل من الأنسولين والجلوكوز . ويتم تنظيم تأثير اللبتين علي إفراز الإنسولين من خلال تنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي أو عن طريق تأثيره المباشر علي جزر لانجرهانز

٢) تأثير اللبتين علي الجلوكوكورتيكويدات :

يبدو أن للبتين تأثير مضاد لفعل هرمون ال ACTH علي تخليق الجلوكوكورتيكويدات عن طريق خفض معدلات تخليق العديد من الإنزيمات المعنية بمختلف مسارات التخليق الحيوي للإستيرويدات .

٣) للبتين تأثير منبه علي معدل الإفراز القاعدي لهرمون النمو.

٤) للبتين تأثير منبه لإفراز الغدة الدرقية فحقنه في الفئران الصائمة يقلل من معدلات إنخفاض T_4 / TSH التي تحدث أثناء الصيام .

٥) يثبط اللبتين المناعة والإلتهاب وتكوين وتطور الدم .ويزيد اللبتين من نشاط العديد من أنواع الخلايا التي تشمل الخلايا الليمفاوية من النوع T وخلايا المصابة باللوكيميا Leukemic cells والخلايا السلفية المكونة لخلايا الدم . ويزيد معدل إنتاج اللبتين أثناء حدوث العدوي وفي حالات وجود الإلتهابات .

٦) للبتين تأثيرات وعائية منشطة حيث يساعد علي تنشيط التكوين الوعائي angiogenesis بواسطة عامل نمو خلايا الليمف الأولية Fibroblast growth factor-2 وعامل نمو الإندوثيليوم الوعائي Vascular endothelial growth factor ويساعد اللبتين علي تكوين الثقوب الوعائية vascular fenestrations ويزيد النفاذية الوعائية Vascular permiability .

دور اللبتين في تنظيم وزن الجسم :

إن للبتين ــ كما سبق أن بينا ــ وهو الهرمون الرئيسي المفرزمن الخلايا الدهنية ــ دور في تنظيم معدل تناول الغذاء (الطاقة) ويتلخص تأثيراته البيولوجية في خفض معدل تناول الغذاء مع زيادة معدل إستهلاك الطاقة. لذا فهو يعتبر الهرمون المانع للسمنة أو البدانة Anti-obesity hormone .

وتتميز تأثيرات اللبتين علي معدل تناول الغذاء وتحقيق الثبات الذاتي للطاقة energy homeostasis بكونها مركزية central ويتم تنظيمها عن طريق شبكة من البيتيدات العصبية المثيرة للشهية orexigenic والمقللة للشهية anorexgenic.

وينحصر الدور الهرموني العصبي للبتين في تنظيم المعلومات حول حجم مخزون الطاقة في الخلايا الدهنية الطرفية prepheral adipocyte stors ونقل تلك المعلومات إلي النواة البطنية الوسطية Ventromedial hypothalamic nucleus (VMH) في الهيبوثالاماس . ويؤدي إنخفاض مخزون الطاقة إلي إنخفاض معدل إفراز اللبتين الذي يؤثر علي النواة (VMH) التي تعمل بدورها علي خفض معدل إستهلاك الطاقة وتثبيط العمليات التمثيلية وزيادة الشهية لتناول الطعام . ومما يجدر اللإشارةإليه أن اللبتين يعمل علي

تنظيم دهون الجسم أساسا عن طريق تعديل السلوك الغذائي eating behaviour أكثر من تأثيره علي عمليات تكوين الطاقة calorigenesis .

ولعل تثبيط تخليق وإفراز الببتيد العصبي (Neuropeptide Y (NPY في النواة المنحنية Arcuate nucleus هي الآلية الوحيدة التي يتبعها اللبتين في تنظيم تناول الغذاء وإستهلاك الطاقة . وطالما أن (NPY) يقوم بتنبيه عمليات تناول الغذاء وخفض إستهلاك الطاقة . فإن تثبيط تخليقه وإفرازه سوف يؤدي إلي خفض الشهية وزيادة معدل إستهلاك الطاقة مما يؤدي إلي تقليل كتلة النسيج الدهني وخفض وزن الجسم .

وتعمل هرمونات الجلوكوكورتيكويدات – علي ما يبدو – كهرمونات تنظيم مضادة للتأثيرات المركزية للبتين . ويؤدي حقن اللبتين داخل بطين المخ intracerebroventriculary للفئران الطبيعية إلي إنخفاض متوسط في وزن الجسم وكمية الغذاء المستهلك . وعلي النقيض فإن حقن نفس الجرعة من اللبتين المستأصل غددها الكزرية (فوق الكلية) تكون أكثر فاعلية وأطول تأثيرا علي خفض وزن الجسم ومعدل تناول الغذاء . بالإضافة إلي ذلك – يؤدي حقن الجلوكوكورتيكويدات في الفئران المستأصل غددها الكزرية إلي تثبيط التأثيرات الفعالة لهرمون اللبتين . وتشير هذه النتائج إلي أن للجلوكوكورتيكويدات دور مثبط علي التأثيرات المركزية لهرمون اللبتين .

وقد تمنع الجلوكوكورتيكويدات – تحت الظروف الطبيعية – تأثير اللبتين علي خفض الشهية . وقد يعلل ذلك كون المرضي بنقص إنتاج الجلوكوكورتيكويدات (المصابون بمرض أديسون) كثيرا ما يكونون ضعفاء الشعية للأكل . وعلي النقيض غالبا ما تكون السمنة مصحوبة بدرجات مختلفة من زيادة إفراز قشرة غدة فوق الكلية لذا قد تعزي المقاومة لهرمون اللبتين الملاحظة عند المرضي بالسمنة جزئيا إلي دور الجلوكوكورتيكويدات علي تعديل تأثيرات اللبتين .

ولقد أشارت نتائج الكثير من البحوث أن اللبتين يفرز من الخلايا الدهنية بالتناسب مع درجة إحتوائها من الدهن المخزن والذي يكون إشارة ثابتة طويلة المدي لمستقبلات اللبتين في المخ . ويوجد – بالإضافة إلي ذلك – تغيرات علي المدي القصير تحدث في مستوي لبتين البلازما عند تحديد كمية الطاقة المتناولة لعدة أيام

قليلة . وعليه فيمكن لعوامل أخري غير حجم النسيج الدهني أن يكون لها دور في تنظيم تركيز اللبتين في سيرم الدم والتي تشمل الإنسولين والجلوكوكورتيكويدات .

ويخفض الصوم تركيز اللبتين دون أن يصحب ذلك أي تغيرات واضحة في محتوي الجسم من الليبيدات . ويكون إنخفاض وزن الجسم بنسبة ١٠% مصحوبا بإنخفاض نحو ٥٣% من لبتين الدم .

ويصحب خفض كمية الطاقة المتناولة (خفض كمية الغذاء المتناول) أثناء الصيام إنخفاض تركيز الإنسولين والتي قد تغير من تغيير لبتين الدم . وقد يكون لإنخفاض مستويات اللبتين الذي يصحب خفض الطاقة المتناولة مسئولا عن الإنخفاض في معدلات إستهلاك الطاقة التي تحدث عند حدوث فقدفي وزن الجسم . ويؤدي إنخفاض مستويات اللبتين عند الجوع حفظ الطاقة عن طريق خفض هرمونات الدرقية وتشجيع عمليات تكوين الطاقة وزيادة إفراز الجلوكوكورتيكويدات التي تعمل علي تحريك مخازن الطاقة . ويبدو أن هذا التوافق أثناء الصيام يلزمه خفض حاد في مستويات اللبتين .

وعليه يحدث خفض مستوي الطاقة في الإنسان في حالة فقد وزن الجسم الغذائي إنخفاضا في تركيز اللبتين في بلازما الدم . وقد يشرح ذلك حدوث فشل في إتباع الرجيم طالما كان المستوي المنخفض من اللبتين هو المنبه الفعال لزيادة الوزن

مقاومه فعل اللبتين في الإنسان Resistance of leptin action in human

يتميز معظم البدناء من البشر بمستوي من اللبتين قد يزيد عن أربعة أضعاف مستواه في الأشخاص الطبيعيين . وعلي االرغم من ذلك لا تحدث هذه المستويات العالية من لبتين البلازما الإستجابات المتوقعة أي إنخفاض في كمية الغذاء المتناول وزيادة في كمية الطاقة المفقودة . فإذا حدثت هذه الإستجابات فإننا نتوقع إنخفاضا في وزن الجسم وتصحيح حالة البدانة . غير أن ذلك يدل علي أن هؤلاء الأشخاص مقاومون لتأثيرات المفرز داخليا من اللبتين .

وقد قرر Hidaka عام ٢٠٠١ أن أماكن مقاومة اللبتين تشمل منظومة نقل الدم خلال السد الدموي الدماغي blood-brain barrier transport system وآلية إعطاء الإشارة في الخلايا العصبية المستجيبة للببتين في الهيبوثالاماس Liptin signaling mechanism in liptin-responsive neurones

ويعبر اللبتين السد الدموي الدمـــاغي عن طريق منظومة نقل مشبعة Saturable transport system . ويوجد حد threshold لمستوي لبتين البلازما لايزيد عنه كمية اللبتين النافذة إلي السائل المخي الشوكي Cerebro-spinal fluidعلي الرغم من إرتفاع تركيزه في الدم liptinemia وفي مثل هذه الحالات من مقاومة اللبتين يصبح إستخدام اللبتين في علاج البدانه غير فعال إذا شبع اللبتين المفرز مساره الداخلي .

ولمعظم الأشخاص البدناء مستويات عالية من اللبتين في الدم . أما ٥% منهم فقط فيكون لديهم نسبة منخفضة أو طبيعية من اللبتين . ومن المحتمل أن يكون لدي هؤلاء الأشخاص عيب في تخليق أو إفراز اللبتين نتيجة لوجود طفرة معينة في العامل الوراثي المسبب للسمنة. ويسبب العلاج باللبتين في مثل هذه الحالات إستمرار حدوث إنخفاض في وزن الجسم. هذا ونادرا ما نري في الإنسان أي أمثلة لنقص اللبتين .

ثانيا : هرمون الغريلين Ghrelin hormone :

يعرف هرمون الغريلين المكتشف حديثا علي أنه منظم هام لإفرازهرمون النمو والثبات الذاتي للطاقة .وينتج ويفرز هرمون الغريلين أساسا من المعدة وهو ببتيد يعرف علي أنه مثير للشهية orexigenic ومكون للدهن adepogenic ومنبه لإفراز هرمون النمو Growth hormone-releasing peptide . كما ثبت قدرة الأمعاء والمشيمة (البلاسنتا) والنخامية والهيبوثالاماس علي إنتاج كميات قليلة من هرمون الغريلين . ويسبب الصوم زيادة إفراز الغريلين بينما يسبب تناول الطعام نقص في إفرازه. ويسبب الحقن بالغريلين تنبيه إفراز هرمون النمو كما يسبب أيضا زيادة في وزن الجسم نتيجة لزيادة معدل تناول الغذاء وتقليل معدل إستخدام الدهن.

وتنخفض مستويات هرمون الغريلين في البدناء . ويسبب نظام التغذية لإنقاص الوزن زيادة في مستويات الغريلين في البلازما .

ثالثا : الإنسولين Insulin :

لقد أصبح من الثابت إعتبار هرمون الإنسولين من مؤشرات البدانة الذي يعمل في المخ للتأثير علي الثبات الذاتي للطاقة . ويتم إفرازه بعلاقة مباشرة بالسمنة . وعليه يلعب

دورا في تخزين الزائد من الطاقة . ويسبب تخزين الزائد من الكربوهيدرات علي صورة جليكوجين في كل من الكبد والعضلات . كما يسبب تخزين الدهن في الأنسجة الدهنية ويشجع الإنسولين تخليق الدهون وتخزينها من خلال العديد من التأثيرات الآتية :

١) يزيد من معدل إستنفاذ معظم الأنسجة الدهنية من الجلوكوز . مما يؤدي إلي نقص الإستفادة من الدهن وبالتالي يعمل علي توفير الدهن .

٢) يزيد الإنسولين من تكوين الأحماض الدهنية من الكربوهيدرات التي يتم تخزينها أيضا في الأنسجة الدهنية .

وعليه فيسبب نقص الإنسولين جميع صور تكسير الدهون لإستخدامها في تكوين الطاقة. ويحدث ذلك طبيعيا بين الوجبات عندما يكون إفراز الإنسولين في أقل معدل له غير أنه يزيد في حالة الإصابة بمرض البول السكري عندما ينخفض إفراز الإنسولين بشكل ملحوظ .

رابعا : الجلوكوكورتيكويدات Glucocorticoids :

للجلوكوكورتيكويدات دور مثبط للتأثيرات المركزية لهرمون اللبتين . كما يمنع تأثيراته المخفضة لتناول الغذاء . وتشجع الجلوكوكورتيكويدات تحريك الأحماض الدهنية . ويؤدي ذلك إلي زيادة تركيز الأحماض الدهنية الحرة في بلازما الدم وبالتالي تزيد من الإستفادة منها في تكوين الطاقة . وتساعد الجلوكوكورتيكويدات علي سرعة أكسدة الأحماض الدهنية في الخلايا . وعليه فتساعد الجلوكوكورتيكويدات علي تحويل أنظمة التمثيل الغذائي للخلية في أوقات الجوع والإجهاد من الإستفادة من الجلوكوز في تكوين الطاقة إلي الإستفادة من الأحماض الدهنية لهذا الغرض .

خامسا : هرمونات الغدة الدرقية Thyroid hormones :

ينبه الثيروكسين كل نواحي التمثيل الغذائي للدهون . حيث يساعد علي تحريك الليبيدات بين الأنسجة الدهنية . كما يشجع علي سرعة أكسدة الأحماض الدهنية الحرة في الخلايا . ويزيد الثيروكسين من معدلات التمثيل الغذائي القاعدي . وتؤدي كل تلك التأثيرات إلي نقص كمية المخزون من الدهن وبالتالي نقص في وزن الجسم . ويزيد هرمون الثيروكسين أيضا وتحت الظروف الطبيعية من الشهية للأكل وكمية الغذاء المتناول الذي يعادل زيادة الإستفادة من الدهن والزيادة في معدل التمثيل الغذائي القاعدي .

ســــادسا : هرمون النمو Growth hormone :

يشجع هرمون النمو علي الإستفادة من الدهن . كما أن له تأثيرات بنائية علي البروتين مع نقص معدلات الإستفادة من الكرررربوهيدررات . وتؤدي تلك التأثيررات علي زيادة كتلة الجسم الخالية من الدهن . وترتبط الزيادة في هرمون النمو بإنخفاض مستويات اللبتين ونقص كتلة الدهن في الجسم مع زيادة في الكتلة الخالية من الدهن .

ســــابعا : الإبنفرين Epinephrin والنورإبنفرين Norepinephrin :

يبدو أن تأثير الإبنفرين والنورإبنفرين علي معدل تناول الغذاء متناقضا . وينبه حقن الإبنفرين والنورإبنفرين داخل الهيبوثالاماس معدل تناول الغذاء من خلال التأثير علي مستقبلات الأدرينالين . كما أن لها تأثير علي التمثيل الغذائي للدهن . وتفرز نخاع غدة فوق الكلية الإبنفرين والنورإبنفرين أثناء المجهود والصور الأخري من الإجهاد كنتيجة للتأثيرات السمبثاوية المنبهة . ويساعد هذين الهرمونين مباشرة علي تنبيه إنزيم الليباز Hormone sensitive triglysride lipase الموجود في الخلايا الدهنية مما يؤدي إلي تحليل سريع لثلاثي الجلسريدات وتحريك الأحماض الدهنية . وعليه فيزيد هذين الهرمونين من معدل الإستفادة من الدهن ونقص المخزون منه .

ثامنا : الميلاتونين Melatonin hormone :

للملاتونين تأثير مثبط علي وزن الجسم . ويرجع ذلك إلي تأثيره المثبط علي هرمون النمو . وعليه فيلاحظ إنخفاظ الميلاتونين في كثير من حالات السمنة .

الفيتامينات

ودورها في التمثيل الغذائي

Vitamines and their role in metabolism

الفيتامينات هي مجموعة من المركبات العضوية شديدة التنوع بشكل يجعل من الصعب علينا وضع تعريف لها علي أساس بنائها الكيميائي . وبسبب هذا التنوع في التركيب الكيميائي تتنوع في صفاتها الطبيعية . وبذا يصعب تعريف الفيتامينات علي أساس المواد ذات الصفات الطبيعية المتشابهة. . وتتميز الفيتامينات بإختلافها فيما بينها في طبيعة تأثيراتها علي النشاط الفسيولوجي ومشاركتها في عمليات التمثيل الغذائي بالجسم . غير أنه يمكن وضع الفيتامينات في مجموعة المواد العضوية الطبيعية التي يحتاجها الكائن الحي كجزء مكمل للمجاميع الغذائية الرئيسية (الكربوهيدرات والدهون والبروتينات) بشكل شديد الضرورة حيث يؤدي نقصها إلي حدوث شكل من الخلل في مسارات التمثيل الغذائي أو النشاط الوظيفي للأعضاء الأمر الذي يتبعة ظهور أعراض مرضية واضحة تزول عند إمداد الكائن الحي بالكمية الضرورية والكافية من الفيتامين الذي حدث فيه النقص .

ويحتاج الكائن الحي من الفيتامينات قدر ليس بالكبير بل يحتاجها بكميات ضئيلة إذا ما قورنت بإحتياجه من العناصر الغذائية الرئيسية . وللفيتامينات وظيفة خاصة في المعاونة في النشاط الإنزيمي أي في تحفيز التفاعلات التمثيلية بالجسم . جيث ثبت أن لبعضها دور في تكوين قرائن إنزيمات معينة كما سياتي ذكره فيما بعد .

ولا يمكن للكائن الحي أن يخلق الفيتامينات بنفسه بل يجب أن يحصل عليها عن طريق الغذاء من مصادر خارجية لذا فيسبب أي نقص منها في الغذاء أعراضا مرضية خاصة مميزة لكل فيتامين .

وعليه يمكن تعريف الفيتامينات بأنها : ***مجموعة من المركبات العضوية ذات تركيب كيميائي متنوع . وبالتالي ذات صفات طبيعية وكيميائية مختلفة . وهي ضرورية للنشاط الحيوي الطبيعي للكائن الحي حيث تقوم بالمساهمة الفعالة في عمليات التفاعلات الحيوية البنائية أو المؤدية إلي تنظيم الإمداد بالطاقة أي عمليات التمثيل الغذائي .***

ولقد أشار العالم الروسي Lunin في القرن الثامن عشر (عام ١٨٨١) إلي إحتياج الكائن الحي إلي مواد أخري غير معروفة بخلاف البروتيات والدهون والسكريات والأملاح المعدنية والماء . إلي أن قام العالم البولندي Fonk عام ١٩١٢ بتعريف تلك المواد وتسميتها ***بالفيتامينات*** . ويعني هذا الإسم *أمينات الحياة* (حيث تعني كلمة Vita باليونانية الحياة) ومما دفعه إلي هذه التسمية إحتواء إحدي هذه المواد التي أمكن فصلها ودراستها علي مجموعة أمين . وبذا عم إستخدام هذه التسمية علي الرغم من أن كثير من هذه المواد لا تحتوي علي مجاميع أمين أو حتي علي النيتروجين بصفة عامة . وأصبحت تسمية الفيتامينات ثابتة في البيولوجيا والطب .

ولقد تم فصل حوالي ٣٠ فيتامينا خلال تاريخ علم الفيتامينات الذي بلغ أكثر من ١٥٠ عاما . وتم دراسة تركيبها الكيميائي وصفاتها الطبيعية وتأثيراتها الفسيولوجية . وأمكن في كثير من الأحيان الوصول إلي طرق مختلفة لتخليق بعضها وتكوين مستحضرات مطابقة لها وذلك بفضل جهود كثير من علماء البيوكيمياء والفسيولوجيا .

وعند بداية دراسة الفيتامينات عملت محاولات لتسميتها كان من أبرزها تسمية الفيتامين بإسم يشتق من إسم المرض الذي يسببه نقص هذا الفيتامين مضافا إليه بادئة (Anti) بمعني مضاد . وسمي هذا بالإسم الفسيولوجي . وبذا أصبح لكل إنزيم إسمان أحدهما مرتبط بالتركيب الكيميائي والآخر مرتبط بالتأثير الفسيولوجي بالإضافة إلي إعطاء كل فيتامين حرف من الأبجدية الإنجليزية يتميز به كما هوموضح بالجدول التالي الذي يبين طريقة تسمية الفيتامينات حسب التركيب الكيميائي والتأثير الفسيولوجي :

إســــــم الفيتامـــــــن		
بالحروف	الكيميائي المعروف دوليا	الفسيولوجي (بالنسبة للإنسان)
A	Retinol الريتينول	Antiophthalamic factor عامل مانع الرمد الجاف
E	α-Tocoferol التكوفيرول	Antisterility مانع العقم
D	Calciferolالكالسيفيرول	Antorachit مانع الكساح
K	Phylloquinoneالفيلوكوينون	Antihemorrhagic مانع النزيف
B_1	Thiamine الثيامين	Anmti nuritis مانع إلتهاب الأعصاب
B_2	Riboflavine الريبوفلافين	Growth vitamine فيتامين النمو
B_3	Pantothenic acid حمض البانتوثينيك	Antidermatitisمانع إلتهاب الجلد
B_5 PP	Nicotinic acid حمض النيكوتينيك أو النيكوتيناميد Nicotinamide أو النياسين Niacin	Antipellagra مانع مرض البلاجرا
B_6	Pyridoxineالبيريدوكسين	Antidermatitis مانع إلتهاب الجلد
B_{12}	Cyanocobalamineالسيانوكوبالامين	Antianemia مانع الأنيميا
B_{15}	جلوكونو ثنائي ميثيل أمينوأسيتات Gluconodimethylamino acetate	مانع الجوع الأكسوجيني Oxygen starvation
B_c	البتيرويل جلوتاميك أو حمض الفوليك Peteroylglutamic or folic acid	مانع بطء النمو وإختلال تكوين الدم
B_T	Carnitin الكارنتين	فيتامين النمو الطبيعي والإنسلاخ في الحشرات
B_x	حمض ألفاأمينو بنزويك α-aminobenzoic acid	عامل Chromatrichia أوعامل منع الشعر الرمادي Anti grey hair factor
C	Ascorbic acid حمض الأسكوربيك	Antiscarbutic مانع مرض الإسقربوط
H	Biotin البيوتين	مانع لمرض التدفق الدهني
P	Rutin الروتين	مقوي الأوعية الشعرية
Q	الأوبيكينون	يقوم بالمساهمة في عمليات الأكسدة والإختزال
F	معقد من الأحماض الدهنية	يساعد في تنظم عمليات التمثيل الغذائي لللبيدات
—	Choline الكولين	شريكا في التفاعلات التمثيلية

وقد تقسم الفيتامينات حسب الصفات الجماعية لها من حيث التأثيرات الفسيولوجية طبقا لما هو موضح بالجدول التالي :

الصفات الجماعية لبعض الفيتامينات مقلا عن العالمان شيلوف وياكوفليف

مجاميع الفيتامينات تبعا لتأثيرها الطبي الوقائي	الوظيفة الفسيولوجية الإكلينيكية المختصرة	اسماء الفيتامينات
الفيتامينات التي ترفع الفاعلية العامة للجسم	تنظيم الحالة الوظيفية للجهاز العصبي المركزي ـ والتمثيل الغذائي ـ وتغذية الأنسجة	A , B_1, B_2 ,C, PP
الفيتامينات المانعة للنزيف	تكفل النفاذية المعتادة ومقاومة الأوعية الدموية كما تزيد من تجلط الدم .	C , K , P
فيتامينات مانعة للأنيميا	تنشط وتنظم الدورة الدموية	B_{12}, B_c ,C
فيتامينات مانعة للعدوي	ترفع من مقاومة الجسم للعدوي وتنشط إنتاج الأجسام المضادة وتقوي من الخواص الوقائية للطبقة الطلائية	A , C
فيتامينات منظمة للإبصار	تقوي حدة الإبصار وتوسع من مجال الإبصار الملون	C, B_1, B_2

وتؤثر الفيتامينات تأثيرا مشابها علي عمليات النشاط الحيوي للحيوانات حيث يؤدي غياب أو نقص الفيتامينات في العلف إلي إختلال النمو الطبيعي وبطء النمو وإنخفاض الإنتاجية وعواقب أخري غير مرغوبة . وعادة ما يكون هناك نقص في فيتامينـــــاتD , B_{12} ,A لذا يؤدي إضافة هذه الفيتامينات إلي علائق الحيوانات إلي زيادة في إنتاجية الحيوانات .

ومن الشائع حتي الآن تقسيم الفيتامينات علي أساس قابليتها للذوبان سواء في الماء أو في غيره . فتقسم الفيتامينات علي هذا الأساس إلي قسمين هما :

١) الفيتامينات التي تذوب في الدهن وتشمل فيتامينات A, E , D , K , Q, F وعادة ما ينسب لهذه الفيتامينات المساعدة أو المساهمة في تفاعلات بناء المواد والأعضاء والأنسجة .

٢) الفيتامينات القابلة للذوبان في الماء وتشمل مجموعة فيتامينات B وفيتامـــــينات C, H, and P وغالبا ما ينسب إليها المساهمة في تحفيز التفاعلات البيوكيميائية

المرتبطة بإنطلاق الطاقة مثل تفاعلات الأكسدة والإختزال وتكسير المواد ... وغيرها. أي أنها تتعلق بالوظائف المرتبطة بتوفير الطاقة

بعض الإصطلاحات الشائعة المستعملة في علم الفيتامينات :

هناك بعض الإصطلاحات الشائع إستخدامها في علم الفيتامينات نذكر أهمها فيما يلي :

١) **الفيتاميرات Vitamers** : هي مركبات متشابهة من ناحية البناء الكيميائي. كما تتميز بتشابهها أيضا في التأثيرات الفسيولوجية . فيوجد لفيتامين A مثلا إثنان من الفيتاميرات هما A_1 و A_2 كما يوجد لفيتامين D ستة فيتاميرات هي D_1, D_2, D_3, D_4, D_5,, D_6 ... وهكذا .

٢) **أعراض نقص الفيتامينAvitaminosisأوالفيتاميناتPolyavitamninosis** :
تظهر أمراض نقص الفيتامين عن غياب أحد الفيتامينات في الغذاء الأمر الذي يؤدي إلي ظهور أعراض مرضية لذلك يسمي في هذه الحالة Avitaminosis فإذا شمل النقص وظهرت أعراض لنقص أكثر من فيتامين سميت هذه الحالة Polyavitaminosis

٣) **<u>مولد الفيتامين أو طليع الفيتامين Vitamine precursor</u>** :
قد لا يوجد الفيتامين حرا في الحالة الطبيعية بل يوجد مركب يتم تخليق الفيتامين منه يسمي طليع أو مولد الفيتامين Vitamine precursor ومن الأمثلة علي ذلك فيتامين A الذي يوجد مولده وهو الكاروتين الذي يقوم الجسم بتكوين الفيتامين منه

أولا : الفيتامينات الذائبة في الدهن

فيتامين A أو Retinol

لا تحتوي النباتات علي فيتامين A بل تقوم النباتات بتخليق مولدات الفيتامين التي توجد في الطبيعة في الأجزاء النباتية الخضراء أو الصفراء . وعند تغذية الحيوانات علي النباتات تتحول هذه المولدات في النسيج الطلائي للأمعاء إلي فيتامين Aالذي يتم نقله بواسطة السائل الليمفاوي إلي الأنسجة علي صورة إسترات (أملاح الأحماض العضوية الدهنية مع الكحول (فيتامين A) . وتتبع مولدات فيتامين A قسم الكاروتينويدات Carotinoids وهي صبغات غير مشبعة يحتوي الجزئ منها علي ٤٠ ذرة كربون . تذوب هذه المواد في زيت الدهن وليس في الماء . ويوجد صورتين من فيتامين A (فيتاميرات) فيتامين A_1 ويسمي الريتينول Retinol فيتامين A_2 ويسمي 3-dehydroretinol ويختلف فيتامين A_2 عن فيتامين A_1 في وجود رابطة زوجية إضافية علي الحلقة السداسية نتيجة فقد ذرة أيدروجين .

وفيما يلي نبين التركيب الكيميائي للـــ β- carotine وكل من فيتامين A_1

retinol

3-dehydroretinol

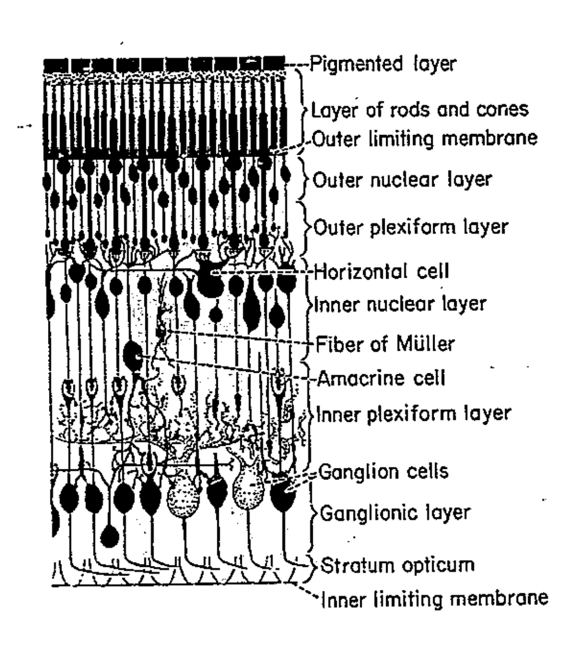
β-carotene

التأثيرات الفسيولوجية والمرضية لفيتامين A :

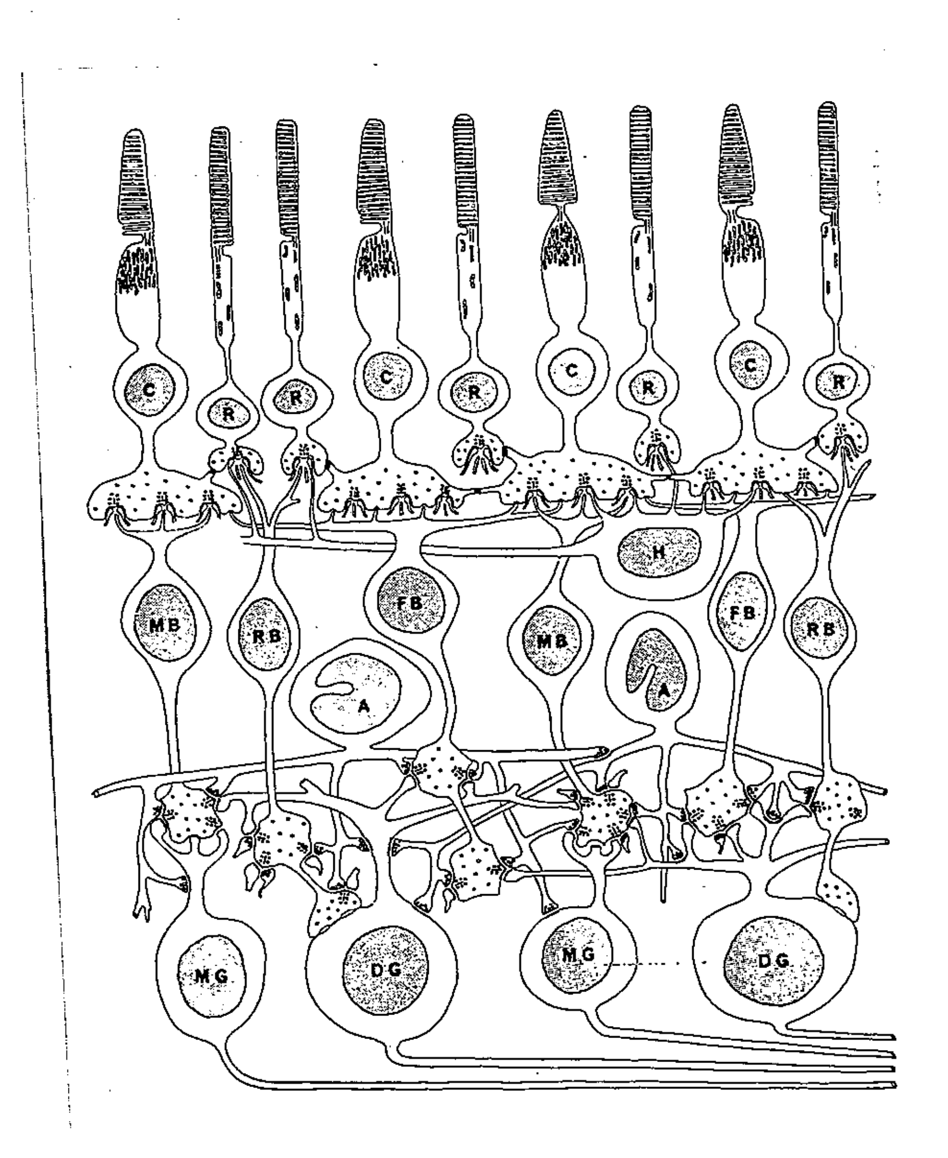
لقد تم تمييز نقص فيتامين A عن طريق وقف النمو في الغذاء الخالي من الفيتامين نظرا لخلوه من الزيوت والدهون الطبيعية . ويصحب وقف النمو أن تصبح العين نزفية hemorrhagic ومتقرنة وبعدها تصبح قابلة للعدوي وتسمي هذه الحالة جفاف العين Xerophthalmic التي ترتبط بنقص فيتامين A وعليه سمي هذا الفيتامين بمانع

الرمد antiophthalmic أو مانع جفاف العين antixerophthalmic . وتعتبر إضطرابات النمو وإنخفاض مقاومة العين للعدوي البكتيرية ناتج ثانوي لإختلال من نوع خاص في عمليات التمثيل الغذائي في الأغشية الطلائية الناتج من نقص فيتامين A . ويستدل علي ذلك بحدوث تقرن غدد تحت اللسان sublingual وتحت الفك submaxillary وفي القنوات التنفسية والهضمية والبولية التناسلية وفي القرنية cornea والملتحمة conjunctiva .

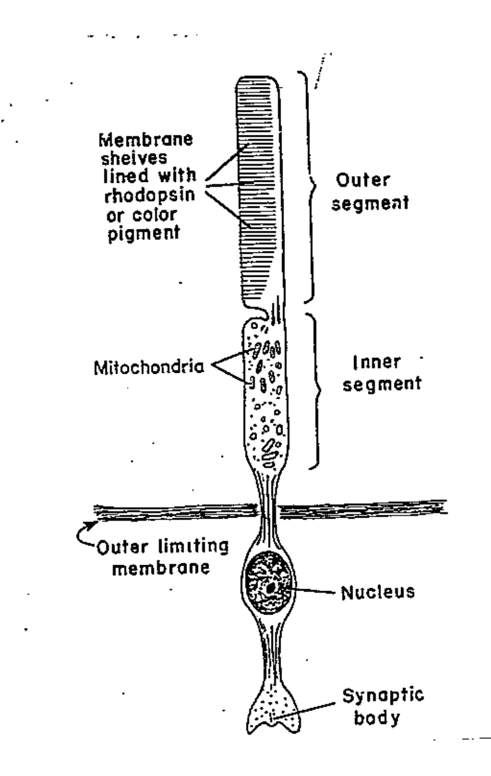
ويلعب فيتامين A دورا هاما في عملية الإبصار Visionحيث يشارك في تكوين الصبغات الخاصة والمميزة والموجودة علي المستقبلات الكهرومغناطيسية Electromagnetic receptors وهي مستقبلات الإبصار Vision receptors الموجودة في قرنية العين والمكونة من نوعين يختلفان عن بعضهما البعض في الشكل حيث تسمي الأولي بالعصويات Rods وهي عصوية الشكل بينما تسمي الثانية بالمخاريطCones كونها مخروطية الشكل . والتي نورد شكلا (نقلا عن Polyak) يبين خلايا القرنية العصبية وعلاقتها التركيبية ببعضها البعض .



ويوضح الشكل التالي ملخصا تخطيطيا للإتصالات العصبية في قرنية العين حيث :
الخلايا العصبية ثنائية القطب (MB) المستقبلات المخروطية (C) المستقبلات العصوية (R) الخلايا العصوية المفلطحة ثنائية القطب (FB) الخلايا العصبية العصوية ثنائية القطب(RB) الخلايا عديمة الزوائد الطولية (A) الخلايا الأفقية (H) العقدة المندمجة (DG)العقدة القدمية (MG) .



ونبين في الشكل التالي شكلا تخطيطيا يبين الأجزاء الوظيفية لمستقبلات النظر العصوية والمخروطية .



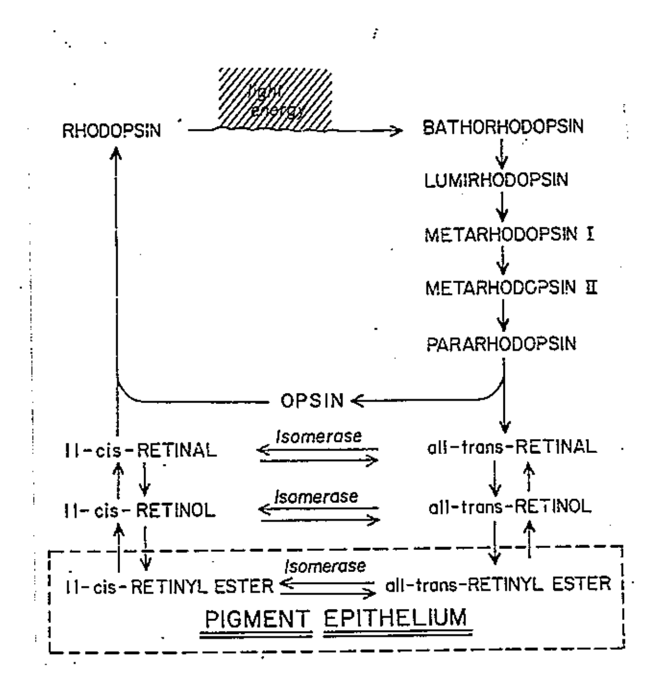
ولتوضيح مدي مشاركة فيتامين A (Retinal) يجب أن نتفهم ما يسمي دورة الرودوبسين Rodopsin والمعروف بإسم الأرجوان البصري (Visual purple)

دورة الرودوبسين – ريتينال البصرية وإثارة مستاقبلات الإبصار العصوية

The Rhodopsin - Retinal Visual cycle and Exitation of Rods :

من الرسومات السابقة يتضح لنا أن الجزء الخارجي من مستقبل الإبصارالعصوي Rods يخترق أو يدخل في طبقة الصبغة في القرنية Pigment layer التي يصل تركيز الصبغة فيها إلي حوالي ٤٠% وتسمي بالصبغة الحساسة للضوء Light sensitive pigment أو صبغة الرودوبسين Rhodopsin أو الأرجوان البصري Visual purple وتتركب هذه الصبغة من إرتباط نوع من البروتين يسمي Scvotopsin والريتينال Retinal وهو أحد مشتقات الصبغات الكاروتينية . وهو Vit.A_1 aldehyde أو الصورة الألدهيدية لفيتامين A_1 والتي قد تسمي بالرتينين Retinene . وعند إمتصاص الرودوبسين

للطاقة الضوئية Light energy تبدأ في التحلل Decompose بالطريقة المبينة بعد والتي توضح الكيمياء الضوئية لدورة الرودوبسين ريتينال فيتامين A البصرية :



ويكون من نتيجة ذلك حدوث تنشيط ضوئي Photoactivation للإلكترونات في جزئ الريتينال الموجود في صبغة الرودوبسين (وهو المجموعة الفعالة) والتي تؤدي إلي تغيير لحظي في الصورة cis للريتينال إلي الصورة all trans والتي تظل لها نفس التركيب الكيميائي للصورة cis غير أنها تعتبر تركيب طبيعي (فراغي أو هندسي) مختلف حيث يكون الجزئ في هذه الحالة مستقيما straight أكثر من كونه منحنيا curved ويسبب التركيب ثلاثي الأبعاد Three dimentional orintation للجزء الفعال لمركب الريتينال علي هذه الصورة (all trans retinal) لا يصبح ملائما للجزء الفعال لبروتين الرودوبسين وهو Scotopsin حيث ينفصل بعيدا عنه ويتكون في الحال مركب الـ Bathorhodopsin أو الـ Prelumirhodopsin الذي يحدث فيه إنفصال جزئ من الـ all trans retinal وبروتين الـ Scotopsin ويكون هذا المركب غير ثابت حيث يتحلل خلال نانوثانية إلي مركب Lumirhodopsin الذي يتحلل خلال ميكروثانية إلي Metarhodopsin I ثم في خلال مللي ثانية إلي Metarhodopsin II وفي النهاية إلي

pararhodopsin I في خلال دقيقة . كل هذه المركبات يكون الإرتباط بين بروتين الـــ Scotopsin والـــ all trans retinal مفككا غير أن الـــ pararhodopsin يكون غير ثابت أيضا حيث يتحلل إلي الـــ Scotopsin والـــ all trans retinal خلال دقائق معدودة بعد ذلك وفي المراحل الأولي من هذا التفكك يتم إثارة مستقبلات الإبصار العصوية حيث يتم نقل النبضات العصبية إلي الجهاز العصبي المركزي .

ويعاد تكوين الأرجوان البصري rhodopsin بعد ذلك مرة أخري حيث يتحول الـــ all trans retinal إلي 11 cis retinal في أولي مراحل إعادة التكوين . ويتم تحفيز هذا التحول بواسطة إنزيم الريتينال أيزوميريز Retinal isomerase غير أن هذه العملية تحتاج إلي طاقة تمثيلية من المستقبلات الضوئية العصوية والمخروطية وبمجرد تكوين الـــ 11 cis retinal فإنه يبدأ في الإرتباط أتوماتيكيا ببروتين الـــ Scotopsin لتكوين الإرجوان البصري أو صبغة الرودوبسين Rhodopsin بعملية مصاحبة بإنتاج الطاقة Exoenergic process فينطلق منها الطاقة وتكون أو صبغة الرودوبسين Rhodopsin مركب ثابت حتي يتم تحللها مرة أخري نتيجة لإمتصاصها للطاقة الضوئية مرة أخري .

هذا ويجدر الإشارة إلي حدوث الإصابة بالعشي الليلي Night blindness في حالات شده نقص فيتامين A عندما تصبح الكمية الكلية لفيتامين A ـــ الريتينال ـــ والرودوبسين في المستقبلات البصرية العصوية بالإضافة إلي المواد الحساسة للأشعة الملونة في حالة تثبيط كامل وبالتالي تنخفض حساسية المراكز البصرية العصوية والمخروطية وتسمي هذه الحالة بالعشي الليلي Night blindness لأنه أثناء الليل تكون كمية الضوء المتاح قليلة بدرجة لا تسمح بالرؤية الكافية علي الرغم من كون الضوء الكافي أثناء النهار يكفي لإثارة المراكز العصبية البصرية العصوية والمخروطية علي الرغم من إنخفاض المواد الكيمائية الضوئية بها . ويعالج العشي الليلي بالإمداد بفيتامين A .

فيتامين Tocopherols E

يوجد في زيت الخضروات أربعة مركبات تملك إظهار نشاط فيتامين E . سميت هذه المركبات التوكوفيرولات Tocopherols وهو إسم يعني باليونانية Young-bearing وتختلف هذه المركبات ن بعضها في عدد مجاميع الميثيل CH_3 الموجودة علي نواة التوكوفيرول.ونورد فيما يلي تركيب نواةالتوكوفيرول Tochopherol nucleusوالتركيب الكيميائي لأكثر التوكوفيرولات إظهارا لنشاط فيتامين E وهو النوع ألفا

نواة التوكوفيرول

ألفا توكوفيرول

أما الصور الأخري من التوكوفيرول والمسماه بيتا – جاما – سيجما توكوفيرول β,γ,δ,Tocopherols فتعتبر أقل أهمية حبث أنها أقل فاعلية من الناحية الفسيولوجية من الصورة ألفا ويوضح الجدول التالي الفروق التركيبية بين الصور الأربعة من التوكوفيرولات .

الصورة	الفاعلية	المشتق	موضع مجاميع الميثايل علي نواة المركب
الأولي α-Tocopherol	١٠٠%	ثلاثي الميثايل	ذرة الكربون رقم ٥ ، ٧ ، ٨
الثانية β-Tocopherol	٣٣%	ثنائي الميثايل	ذرة الكربون رقم ٥ ، ٨
الثالثة γ-Tocopherol	٨ر٣%	ثنائي الميثايل	ذرة الكربون رقم ٧ ، ٨
الرابعة δ-Tocopherol	١%	أحادي الميثايل	ذرة الكربون رقم ٨

ويعمل فيتامين E كمضاد بيولوجي للأكسدة Biological antioxidant حيث يتضح تأثيره في قدرته علي الحماية من أكسدة الأحماض الدهنية الغير مشبعة والكاروتين

وفيتامين A.كما يعمل فيتامين E علي وقاية إنزيمات معينة داخل الخلايا والضرورية في التنفس الطبيعي . كما أن لفيتامين E تأثير منظم علي معدل تخليق الـ DNA ويؤدي نقص الفيتامين إلي الإعتلال الدماغي encephalopathy وضمور في الخصي وإرتشاح وموت الأجنة Death and resorption of fetus والأنيميا Macrocytic anemia ويؤدي نقص فيتامينE إلي ظهور صبغة بنية في العديد من الأنسجة نتيجة للأكسدة التامة Peroxidation للأحماض الدهنية . ويؤكسد فيتامين E ويفقد نشاطه أثناء تثبيط الأكسدة التامة للبيدات . ويزيد الإحتياج للفيتامين في الغذاء عند التغذية علي علائق تحتوي علي العديد من الأحماض الدهنية الغير مشبعة . وتحتوي معظم الأحماض الدهنية الغير مشبعة علي نسبة من التوكوفيرول متناسبة مع الكمية الموجودة من حمض اللينوليك . وعادة ما يعاني الأطفال حديثي الولادة وعلي الأخص من يولد منهم غير مكتمل النمو وكذا الأطفال والبالغون الذين يعانون من نقص معدل إمتصاص الدهون ومن إنخفاض في مستوي فيتامين E في دمائهم . وتظهر كرات الدم الحمراء لديهم عرضة بشكل غير طبيعي لتأثير إنزيم بيروكسيد الإيدرجين Hydrogen peroxide المحلل للدم والذي يمكن منعه بالحقن بالفيتامين .

فيتامين K

الفيلوكوينون Phylloquinone والفارنوكينون Farnoquinone

لقد تم تحديد التركيب الكوينويدي Quinoid structure لفيتاميرات K والتي تشمل فيتامين K_1 أوPhylloquinone المستخرج من الأوراق الخضراء وفيتامين K_2 أوFarnoquinone المستخرج من التعفن البكتيري منذ عام ١٩٣٩ نتيجة لأبحاث كثير من العلماء منهم McKee وآخرون من جامعة واشنطن حيث قرروا أن هذه الفيتاميرات ما هي إلا مشتقات لمركب 2-methyl-1,4-naphthoquinone مع وجود مجاميع إستبدالية Substituent groups عند الموقع رقم ٣ حيث يحتوي فيتامين K_1 علي مجموعة فيتايلphytyl group بينما يحتوي فيتامين K_2 علي مجموعة difarensyl group . وهو ما نبينه فيما يأتي :

Vitamin K1 ($C_{31}H_{46}O_2$)
2-methyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone

Vitamin K2 ($C_{41}H_{56}O_2$)
2-methyl-3-difarnesyl-1,4-naphthoquinone

وتعتبر حلقة الكوينويد quinoid ring المشتركة بين هذه الفيتاميرات هي المسئولة عن إكسابها لتأثيراتها البيولوجية . ومما يدعم هذه الحقيقة أن المركب التخليقي المعروف تجاريا بإسم Menadion وعلميا بإسم 2-methyl-1,4-naphthoquinone له نشاط مساوي علي المستوي المولي Molar base لنشاط الفيتاميرات الطبيعية ولهذا المركب وزن جزيئي يبلغ ١٧٢ بينما يبلغ الوزن الجزيئي لكل من فيتامين K_1 و فيتامين K_2 ٤٥٠ و ٥٨٠ علي الترتيب .

Menadione ($C_{11}H_8O_2$)
2-methyl-1,4-naphthoquinone

ويساعد فيتامين K علي تخليق المركبات التي تساهم في تجلط الدم . ويؤثر تأثيرا إيجابيا علي حالة الغشاء الطلائي الداخلي Endothelium المبطن للأوعية الدموية . ويعتقد أن فيتامين K يمثل المجموعة الفعالة للإنزيم الذي يساهم في تخليق

البروثرومبين Prothrombin والذي يعتبر بروتين من مجموعة الجلوبيولينات والذي يوجد دائما في الدم . ويتحول البروثرومبين إلي ثرومبين الذي يقوم بدور في تحويل الفيبرينوجين Fibrinogen إلي فيبرين . ويؤدي إصابة الكبد بالإلتهاب hepatitis نتيجة للإصابة بفيروسات الكبد إلي تثبيط تكوين البروثرومبين وعوامل تجلط الدم المعروفة بـــ Factors VII , IX and X في الدم لذا يميل هؤلاء المرضي ميلا شديدا إلي النزيف . ويعتبر نقص فيتامين K سبب آخر من أسباب نقص تلك العوامل المساعدة علي تكوين الجلطة في حالة النزيف حيث يعتبر هذا الفيتامين ضروري في تكوين تلك العوامل . ومن الأسباب الشائعة لنقص فيتامين K هو فشل الكبد في إفراز الصفراء في القناة المعدية المعوية والتي قد تحدث نتيجة إما لإنسداد القنوات المرارية أو لأمراض الكبد. ويمنع نقص الصفراء الهضم والإمتصاص الكافي للدهون . لذا تؤدي أمراض الكبد إلي نقص إنتاج البروثرومبين وعوامل تجلط الدم الأخري لإنخفاض معدل إمتصاص فيتامين K وضعف وظائف خلايا الكبد . لذا عادة ما ينصح بحقن مرضي الكبد بفيتامين K .

فيتامين D

الكالسيفيرول Calciferol

يستخدم إسم فيتامين D للدلالة علي عدد من المركبات المتشابهة كيميائيا والمقاومة للحرارة Chemically similar and heat-stable compounds ولكن أكثرها أهمية هو فيتامين D_2 المعروف بإسم إرجوكالسيفيرول Ergocalciferol وفيتامين D_3 والمعروف بالكولي كالسيفيرول Cholecalciferol . ويعتبر الإستـــيرول الإرجوستيرول Ergosterol طليع فيتامين D_2 (Provitamin D_2) وهو الإستـــيرول الذي يكونه فطر الـــ *Ergot* الذي يسبب عفن الشيلم Rye . وهو ما نوضحه فيما يلي :

Ergosterol

Calciferol

أما طليع فيتامين D_2 (Provitamin D_2) فهو المركب الإستيرولي المعروف بإسم 7-dehydrocholesterol . وهو ما نوضحه فيما يلي :

7-Dehydrocholesterol

Vitamin D_3

ولا يوجد الإرجوكالسيفيرول Ergocalciferol في الطبيعة ولكنه يتكون صناعيا بتعريض الإستيرول النباتي Ergosterol للأشعة الفوق بنفسجية أما الكولي كالسيفيرول Cholecalciferol فيتكون طبيعيا بتعريض طليع الفيتامين المركب الإستيرولي المعروف بإسم 7-dehydrocholesterol للأشعة فوق البنفسجية .

ونبين في الجدول التالي صفات كل من الإرجوستيرول Ergosterol والـ ٧-هيدروكولستيرول 7-dehydrocholesterol ونواتجهما النشطة .

إسم المركب	Ergosterol	Vitamin D_2 Ergocalciferol	7-dehydro-cholesterol	Vitamin D_3 Cholecalciferol
التركيب	$C_{28}H_{43}OH$	$C_{28}H_{43}OH$	$C_{27}H_{43}OH$	$C_{27}H_{43}OH$
عدالروابط الزوجية	٣	٤	٢	٣
نقطة الإنصهار	١٦٦°م	١١٦°م	١٤٣°م	٨٣°م
درجة الفاعلية	لا يوجد	٤٠٠٠٠٠٠٠* ٤٠٠٠٠٠**	لا يوجد	٤٥٠٠٠٠٠٠٠* ٤٥٠٠٠٠٠٠٠**

وحدة قياس الفاعليةوحدة/جرام ــالفاعلية في الفئران (الثدييات) * ــ الفاعلية في الدجاج(الطيور) **

ويعمل فيتامين D علي زيادة معدل إمتصاص الكالسيوم من القناة المعدية المعوية كما أنه يساعد علي تنظيم ترسيب الكالسيوم في العظام . وتتلخص ميكانيكية تأثيره في هذا الصدد في كونه يزيد أو يشجع الإنتقال النشط Active transport للكالسيوم خلال طلائية الأمعاء الدقيقة . حيث يعمل علي زيادة تكوين البروتين القابل للإرتباط بالكالسيوم Calcium - binding protein في الخلايا الطلائية الأمر الذي يساعد علي عملية إمتصاص الكالسيوم . وسنحاول فيما يأتي إعطاء ملخص لوظائف فيتامين D وعلاقته بالتمثيل الغذائي للكالسيوم وتكوين العظام .

لقد سبق أن ذكرنا أن فيتامين D_3 يعتبر أهم فيتاميرات فيتامين D ويسمي بالكولي كالسيفيرول Cholecalciferol حيث يتكون معظم الفيتامين في الجلد نتيجة معاملة مركب 7-dehydrocholesterol إشعاعيا بالأشعة الفوق بنفسجية كالآتي :

$$\text{7-dehydrocholesterol} \xrightarrow{\text{Ultraviolet irradiation}} \text{Cholecalciferol (vitamine } D_3\text{)}$$

بعد ذلك يعتري فيتامين D_3 أو الكولي كالسيفيرول Cholecalciferol سلسلة من التغيرات يتحول عن طريقها إلي مركب ذو تأثير هرموني علي خلايا الطلائية المعدية المعوية لزيادة قدرتها علي إمتصاص الكالسيوم من العصارة المعدية إلي الدم . ويمكن إجمال تلك التغيرات في الخطوتين التاليتين :

في الكبد

$$\text{Cholecalciferol} \longrightarrow \text{25-hydroxycholecalciferol}$$

في الكلي

$$\text{25-hydroxycholecalciferol} \xrightarrow{\text{Parathyroid hormone}} \text{1,25-hydroxycholecalciferol}$$

ولعله من قبيل تحقيق زيادة الفائدة العلمية أن نتناول هاتين الخطوتين بالتعليق متناولين عوامل تنظيمها كل علي حدة :

أولا : تحويل Cholecalciferol إلي 25-hydroxycholecalciferol في الكبد وتأثر هذا التحول بالفعل الإغتذائي العكسي لناتج التحول المنظم لمعدله

Convertion of Cholecalcifero to 25-hydroxycholecalciferol in the liver and its feedback control

إن أولي خطوات تنشيط الكولي كالسيفيرول Cholecalciferol (CC) هو تحويله إلي 25-hydroxycholecalciferol (25HCC) في الكبد وتعتبر هذه العملية محدودة حيث يعمل الـ 25HCC ــ نتيجة لتأثيره الإغتذائي العكسي feedback ــ علي تثبيط عملية التحويل هذه . ولهذا التأثير الإغتذائي العكسي أهمية قصوي لسببين :

١) يعمل علي التنظيم الدقيق لتركيز مركب الـ 25HCC في بلازما الدم في حدود معينة بصرف النظر عن تركيز فيتامين D_3 أو (CC) نفسه .

٢) يعمل هذا التحول المنظم لفيتامين D_3 إلي 25HCC علي الإحتفاظ بالفيتامين لإستخدامات أخري حيث أنه بتحوله إلي 25HCC فإنه يبقي في الجسم لوقت قصير بينما يمكن تخزين فيتامين D_3 في الكبد لمدد طويلة قد تصل إلي عدة شهور .

ثانيا : تكوين المركب 1,25-hydroxycholecalciferol (1,25HCC) ــ وهو المشتق الهرموني للفيتامين ــ وتنظيمه بواسطة هرمون الباراثيرويد للغدة الجاردرقية :

تحتاج عملية تحويل 25HCC إلي 1,25HCC إلي هرمون الباراثرمون حيث لا يحدث التفاعل في غياب هذا الهرمون وبالتالي لا يتكون الصورة الهرمونية النشطة 1,25HCC وبذا يمثل هرمون الباراثيرويد تأثير فعال في تقرير التأثيرات الوظيفية لفيتامين D_3 في الجسم وعلي الأخص تأثيره علي معدل إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء الدقيقة وتأثيره علي العظم .

ثالثا : التأثيرات الهرمونية لمركب 1,25HCC أو 1,25-hydroxycholecalciferol علي طلائية الأمعاء لتنشيط إمتصاص الكالسيوم .

لمركب 1,25HCC تأثيرات عديدة علي طلائية الأمعاء حيث قد تلعب واحد أو كل هذه التأثيرات أدوارا هامة في المساعدة علي إمتصاص الكالسيوم في الأمعاء ولعل أهم هذه التأثيرات هو أن هذا الهرمون يشجع تكوين البروتين المرتبط بالكالسيوم في سيتوبلازم الخلايا الطلائية المعدية ويبدوأن معدل إمتصاص الكالسيوم يتناسب مباشرة مع كمية المتكون من هذا البروتين. ويبقي هذا البروتين في الخلايا لمدد قد تصل إلي عدة أسابيع بعد إزالة المركب الهرموني 1,25HCC من الجسم ويسبب هذا طول فترة تأثير هذا الهرمون علي عملية إمتصاص

الكالسيوم . ومن بين تأثيرات المركب الهرموني 1,25HCC التي قد تكون لها دور في عملية إمتصاص الكالسيوم هي :

١) تنبيه تكوين إنزيم Calcium-stimulated ATPase عند حافة الخلايا الطلائية الموجودة علي شكل الفرشاه

٢) تنبيه تكوين إنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase .

وعموما يمكن القول أن التفاصيل الدقيقة لعملية إمتصاص الكالسيوم لا زالت غير معروفة حتي الآن .

رابعا : التأثير العكسي لتركيز أيونات الكالسيوم علي التركيب الهرموني 1,25HCC:

سنري فيما بعد أن معدل إفراز هرمون الباراثرمون يتم تنظيمه بطريقة كاملة وفعالة بواسطة تركيز أيونات الكالسيوم في بلازما الدم . فعند إرتفاع تركيز أيونات الكالسيوم ينشط فورا إفراز هرمون الباراثرمون . وفي غياب هذا الإفراز لا يمكن تكوين التركيب الهرموني 1,25HCC في الكلي وعليه يحدث إرتفاع تركيز أيونات الكالسيوم في بلازما الدم تأثير إغتذائي عكسي سالب Negative feed back لتنظيم كل من تركيز التركيب الهرموني 1,25HCC وأيونات الكالسيوم نفسها في بلازما الدم . أي أن زياد تركيز أيونات الكالسيوم تخفض تركيز أيونات الكالسيوم في بلازما الدم إلي مستواه الطبيعي العادي . وسنري فيما بعد أن هذا يعتبر من أهم الوسائل التي عن طريقها يستطيع النظام الهرموني في الجسم الإبقاء علي ثبات تركيز أيونات الكالسيوم في بلازما الدم .

تأثير فيتامين D_3 علي إمتصاص الفوسفات :

تعتبر المعلومات المتوفرة عن تأثير فيتامين D_3 علي إمتصاص الفوسفات قليلة نسبيا بالنسبة للمعلومات المتعلقة بتأثيره علي معدل إمتصاص الكالسيوم . ولهذا أهمية قليلة حيث عادة ما يكون إمتصاص الفوسفات أبسط . غير أن تدفق الفوسفات خلال الطلائية المعدية المعوية تزداد تحت تأثير فيتامين D_3 . ويعتقد أن ذلك يكون نتيجة التأثير المباشرالتركيب الهرموني 1,25HCC غير أنه قد يكون ناتج بطريقة غير مباشرة عن طريق تأثير الهرمون علي معدل إمتصاص الكالسيوم حيث يعمل الكالسيوم كوسيط لنقل الفوسفات .

تأثير فيتامين D_3 علي العظام وعلاقته بنشاط هرمون الباراثرمون :

يجدر بنا في هذا المقام من أن نذكر مرة أخرئ بأن هرمون الباراثرمون يزيد بشكل كبير معدل إمتصاص الكالسيوم والفوسفات من خلال الأمعاء الدقيقة عن طريق زيادة معدل تكوين الصورة الهرمونية من فيتامين D_3 وهي 1,25HCC. وعليه يلعب فيتامين D_3 دورا هاما في إمتصاص الكالسيوم وترسيبه في العظام . ويسبب الحقن بكميات كبيرة من فيتامين D_3 بتشرب العظام بنفس الطريقة التي يحدثها الحقن بجرعات من الباراثرمون . كذلك فإن غياب فيتامين D_3 يسبب خفض الباراثيرويد في إحداث تشرب العظام بشكل كبير قد يصل إلي درجة المنع . وعليه فإنه من المحتمل أن يكون لهرمون الباراثرمون في العظام نفس التأثير الذي يكون له في الكلي حيث يعمل في هذه الحالة علي تشجيع تكوين الصورة الهرمونية من فيتامين D_3 المعروفة 1,25HCC وبالتالي يشجع عملية تشرب (إنحلال) العظام للكالسيوم . ويزيد فيتامين D_3 أيضا عملية ترسيب الكالسيوم في العظام عن طريق زيادة معدل إمتصاص الكالسيوم من القناة الهضمية وزيادة تكوين 1,25HCC الذي يقوم بزيادة معدل نقل أيونات الكالسيوم خلال جدر خلايا الـ Osteoblastic or osteocytic cells

فيتامينQ

الأوبيكينونات

وهو من مجموعة الفيتامينات الذائبة في الدهن تم إكتشافه منذ وقت قريب . وهو قريب الشبه جدا من حيث التركيب البنائي وربما من حيث الوظيفة بفيتامينات E and K وهو ما جعلها تدرج ضمن الفيتامينات . وتم فصل الأوبيكينون للمرة الأولي عام ١٩٥٥ من دهن الحيوانات .

وينتشر فيتامينQ في كل مكان حيث يوجد في الأحياء الدقيقة والنباتات والحيوانات والإنسان وفي المواد الغذائية . وعليه فإنه من الصعب تحديد ضروريته في الغذاء وإثبات عدم إمكانية تخليقه في جسم الحيوان ذاته .

وتعتبر الإيبيكينونات من مشتقات البنزوكينون . وهي ذات سلسلة جانبية تحتوي علي عدد كبير من بواقي الأيزوبرونات . وتتراوح عدد مقاطع الأيزوبرونات في السلسلة الجانبية ما بين ٦ إلي ١٠ .

سلسلة جانبية من عديد الأيزوبرينويدات

باقي البنزوكينون

ويعتقد أنه إذا كان من السهل تخليق السلسلة الجانبية المكونة من الأيزوبرنات العديدة بجسم الحيوان فإنه يبدو أن الجزء الكينوني الحلقي لا يتم تخليقه فيه .

ومن المؤكد مساهمة الأوبيكينونات في عمليات الأكسدة والإختزال في الجسم حيث تقوم بنقل ذرات الإيدروجين كما هو موضح بالمعادلة التالية :

$$\text{Ubiquinone} \underset{+2H}{\overset{-2H}{\rightleftharpoons}} \text{Ubiquinol}$$

وتميز هذه التفاعلات مراكز الطاقة في الخلية (المتوكوندريا) حيث تتركز فيها الأوبيكنونات . ومن غير المستبعد أن فيتاميرات K_1 و K_2 تساهم في تفاعلات الأكسدة والإختزال بطريقة مشابهة . إلا أن موضع الأوبيكينونات الصحيح وميكانيكية تأثيرها لا يمكن إعتبارهما مؤكدين بصفة قاطعة كما هو الحال في فيتامينات E وK وهناك معلومات تشير إلي قيامها بنقل الإلكترونات أثناء تفاعلات الأكسدة والإختزال في الجسم وتم في السنوات الأخيرة صياغة تصور جديد للدور الذي تقوم به فيتامينات E وK و Q في الجسم حيث ينسب إليها وظيفة نقل الفوسفات أثناء تفاعلات الأكسدة والإختزال المصحوبة بتخزين الطاقة . وتقوم بأداء هذه الوظيفة في النباتات علي وجه الخصوص مركبات تشبه الأوبيكينون تسمي البلاستوكينون . ذو التركيب التالي :

بلاستوكينون

وتعتبر الأنسجة النباتية والحيوانية التي تجري فيها عمليات الأكسدة والإختزال بشكل كبير (مثل عضلة القلب) من أهم مصادر فيتامينQ .

فيتامين F

معقد الأحماض الدهنية المشبعة

يشمل هذا المعقد الأحماض الدهنية اللينوليك Linoleic واللينولينيك Linolenic والأراكيدونيك Arachidonic وربما عدد آخر من الأحماض الدهنية العالية الغير مشبعة Polyunsaturated fatty acids وأكثر هذه الأحماض فعالية في أحماض اللينوليك والأراكيدونيك بينما يقوم حمض اللينولينيك بالمساعدة في تأثير حمض اللينوليك .

ولقد إقترح كل من جوهين وهانز إعتبار هذه الأحماض الثلاثة فيتامينات . غير أن جمهرة من العلماء لا يعترفون بإنتماء تلك الأحماض إلي طائفة الفيتامينات لعدم وضوح وظائفها الحفزية للعمليات الحيوية في الجسم .بالإضافة إلي عدم وجود أعراض واضحة لنقصها في الإنسان . إلا أن إستبعاد أحماض اللينوليك واللينولينيك والأراكيدونيك من غذاء الجرزان والكلاب يؤدي إلي ظهور أعراض واضحة لنقص فيتامين F ومنها جفاف وتشقق الجلد وسقوط الوبر وموت طرف الذيل وإعاقة النمو وإنخفاض الوزن .

ويساهم فيتامين F في تنظيم عمليات التمثيل الغذائي لليبيدات . وتساعد الأحماض الدهنية عديدة عدم التشبع علي خروج الكولستيرول من جسم الإنسان والحيوان مما يحول دون ظهور مرض تصلب الشرايين . كما لوحظ أيضا تأثير فيتامين F الإيجابي علي الجلد وفروة الرأس .

ولا تزال ميكانيكية تأثير فيتامين F غير واضحة ولقد أوضح إستخدام الأحماض الغير مشبعة التخليقية إرتباط الفاعلية البيولوجية للأحماض الدهنية الغير مشبعة بوجود رابطة زوجية بين ذرات الكربون ٦ – ٧ و ٩ – ١٠ . يخزن فيتامين F في كل من الكبد والطحال وغدة فوق الكلي

الفيتامينات الذائبة في الماء
Water solible vitamins

أولا : مجموعة فيتامين (ب) المركب Group of Vitamine B complex :

لقد تبين أن فيتامين B كما كان يسمي منذ عام ١٩٢٦ هو في الولقع مجموعة مكونة من عدة مركبات فيتامينية تبلغ حوالي ١٢ كلها قابلة للذوبان في الماء سمي كل منها بإسم فيتامين B وإن إختلفا فيما بينهما في رقم أو حرف يوضع تحت الحرف B وببنط أصغر مع إقران هذا الإسم بالإسم الكيميائي للمركب الفيتاميني فيقال مثلا فيتامين B_1(Thiamine) و B_2 (Riboflavine) و B_3 (Pantothenic acid) و B_5 (Nicotinic acid) و B_6 (Pyridoxine) و B_{12} (Cyanocobalamine) و B_T (Carnitin) و B_c (Folic acid) وهكذا وسنتناول فيتامينات هذه المجموعة علي حدة :

فيتامين B_1
الثيامين Thiamin

يتكون الثيامين من حلقتين الأولي حلقة بيريميدين Pyrimidine ring والثانية حلقة ثيازول Thiazole ring مرتبطة ببعض بكوبري من المثيلين Methylene (CH_2)

pyrimidine ring — thiazole ring

thiamin chloride hydrochloride

ويتحمل فيتامين B_1 إستمرار التسخين علي درجة ١٢٠°م في الوسط الحامضي أما في الوسط القلوي فإن الفيتامين يتلف سريعا بالحرارة . ولا يتأكسد الفيتامين ــ تحت الظروف العادية ــ بالأكسوجين الجوي بل يتحول بالمؤكسدات المتوسطة إلي صبغة الثيوكروم Thiochrome وهي صبغة ليس لها أي نشاط فيتاميني .

ويرجع التأثيرات الفسيولوجية للثيامين لتكوين إستر (ملح) مع حمض البيروفوسفوريك Pyrophosphoric ester إسمه Thiamine pyrophosphate (TPP) الذي

يعمل قرين إنزيم الكاربوكسيليز Co-carboxylase الذي يتكون نتيجة فسفرة phosphorilation الثيامين بمساعدة الـــ ATP وأيونات الماغنسيوم كما هو موضح فيما يلي

```
                           CH3                      OH     OH
  N=C·NH2                  |                        |      |
  |  |                    C==C--CH2--CH2·O--P--O--P--OH
CH3C  C--CH2--N<                                 ||     ||
  ||  ||       |  CH--S                          O      O
  N--CH        Cl
```

Thiamine pyrophosphate (cocarboxylase)

والبيروفوسفات ــ الذي يرتبط عادة بحمض الليبويك Lipoic acid ــ هو عبارة عن قرين إنزيم في الأنظمة الإنزيمية التي تعمل علي نزع مجموعة الكربوكسيل Decarboxylation للأحماض الألفاكيتونية α-Keto acids مثل حمض البيروفيك .فعند نقص الثيامين لا يمكن تمثيل حمض البيروفيك . وبذا يتراكم في سوائل أنسجة الجسم. وعليه فقد يساعد تقدير مستوي حمض البيروفيك في الدم علي تعيين حالات نقص فيتامين B_1 (الثيامين) غير أن هذا التقدير لا يفيد حيث لا يعتبر من التقديرات النوعية في هذا الصدد لإمكانية زيادة تركيز حمض البيروفيك في حالات أخري . وتؤدي طول فترة نقص الثيامين إلي الإصابة بمرض البري بري beri beri المعروف بالأعراض :

١) إلتهاب الأعصاب المتعدد Polyneuritis الذي يظهر علي شكل ضعف العضلات ثم إضمحلالها مع عدم التوافق الحركي والإضطرابات الحسية .

٢) تمدد عضلة القلب enlargement of heart أو Caso-dilatation مع الإصابة بالفشل القلبي Cardiac failure والورم المائي (الأوديما oedema)

حمض الليبويك Lipoic acid أو حمض الثيوكتيك Thioctic acid :

عادة ما يصنف حمص ألفا ليبويك α - Lipoic acid ــ والذي يعتبر عامل نمو لبعض الحيوانات الأولية ــ علي أنه أحد فيتامينات مجموعة فيتامين B . وهو قابل للذوبان في الدهن يحتوي علي ٨ ذرات كربون وذرتين كبريت مما دفع إلي تسميته بحمض الثيوكتيك Thioctic acid .

```
HOOC-CH2 CH2 CH2 CH2 CH CH2 CH2            S
                     S ——— S         lip<  |
                                           S
```

ويعتبر حمض الليبويك عامل مساعد co-factor في عملية نزع مجموعة الكربوكسيل التأكسدي Oxidative decarboxylation للأحماض الألفاكيتونية α-Keto acids . فأول خطوة في عملية نزع مجموعة الكربوكسيل من حمض البيروفيك($CH_3COCOOH$) هو إزالة CO_2 مع تكوين مركب مع الثيامين بيروفوسفات TPP كالآتي :

$$CH_3COCOOH + TPP \longrightarrow CH_3CO\text{-}TPP + CO_2$$

يتحد هذا المركب مع حمض الليبويك أو الثيوكتيك ناتج أسيتيلي Acetyl drivative ترتبط فيه مجموعة الأسيتيل بإحدي ذرات الكبريت في حمض الليبويك

$$CH_3CO\text{-}TPP + lip\langle S|S \longrightarrow CH_3CO\text{-}lip\langle^{HS}_{S} + TTP$$

ثم يتفاعل هذا الناتج مع قرين الإنزيم A ليكون أسيتيل قرين الإنزيم A

$$CH_3CO\text{-}\text{-}lip\langle^{HS}_{S} + HS\text{-}CoA \longrightarrow CH_3CO\text{-}CoA + lip\langle S|S$$

ثم يدخل أسيتيل قرين الإنزيم A بعد ذلك دورة كريبس كمل سيأتي ذكره

فيتامين B_2

الريبوفلافين Riboflavin

لقد عزل واربورج Warburg وكريستيان Christian عام ١٩٣٢ إنزيم أصفر اللون Yellow enzymeمن الخميرة . بعد ذلك أمكن فصل هذا الإنزيم إلي مركب بروتيني ومادة صفراء وبينو أن ليس لأي من البروتين أو المادة الصفراء أي نشاط تفاعلي منفصلا عن الآخر . ولقد ثبت بعد ذلك أن المركب الأصفر عبارة عن فوسفات الريبوفلافين Riboflavine phosphate ونبين فيما يلي التركيب البنائي للريبوفلافين :

riboflavin (6:7-dimethyl-9-D-ribityl-isoalloxazine)

ويتحول الريبوفلافين في الخلية الحية إلي ريبوفلافين فوسفات أو فلافين أدينين ثنائي النيوكلوتيد (FAD) Flavin - Adinine dinucleotid ويتحد كلاهما بالبروتينات لتكوين الفلافوبروتينات Flavoproteins التي تعمل كحوامل للإيدروجين Hydrogen carriers في أنظمة الأكسدة البيولوجية Biological oxidation systems .

ويمتص الريبوفلافين في الجزء العلوي من القناة الهضمية ويوجد في الدم في صورة متحدة مع جلوبيولين البلازما . ويوجد النسبة العالية من الفيتامين في الكبد والقلب والكليتين التي تحتفظ بكميات كبيرة منه حتي ولو كان الجسم ينقصه الريبوفلافين ويخرج الريبوفلافين مع البول في صورة صبغة يعرف بفلافين البول Uroflavine ويختلف معدل إفرازه في البول بإختلاف معدل تناوله في الغذاء .

والريبوفلافين ثابت نسبيا في المحاليل الحمضية المحفوظة بعيدا عن الضوء . ويؤدي الطبخ العادي إلي إتلاف جزء بسيط من الريبوفلافين . غير أن جزء كبير منه يمكن فقدة في ماء الطبخ . وتوجد كمية كبيرة من محتوي اللبن إذا تعرض اللبن لأشعة الشمس المباشرة . ويؤدي نقص الريبوفلافين التجريبي ariboflavinosis إلي أن يصير الجلد حرشفي خشن كما تتشقق الشفتين وحرشفيتها وتورم الأنسجة عند زوايا الشفتين ويسمي هذا بإلتهاب زوايا الفم angular stomatitis ويستطيل اللسان ويصبح رقيق حساس قرمزي اللون. وبفحص عيني المصابين الذين يعانون بنقص بسيط في الريبوفلافين ميكروسكوبيا يلاحظ وجود شعيرات دموية دقيقة في قرنية العين الشفافة .

فيتامين B_3

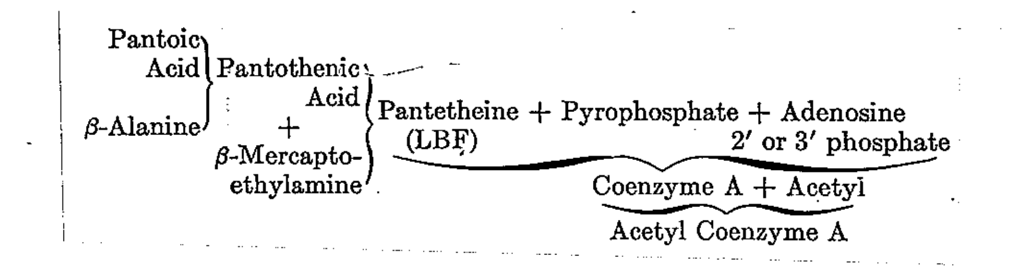
حمض البانتوثينيك Pantothenic acid

لقد تم عزل حمض البانتوثينيك Pantothenic acid عام ١٩٣٩ ونورد فيما يلي تركيب البنائي :

$$HOCH_2-\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}-\overset{\overset{OH}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH-CH_2-CH_2\cdot COOH$$

Pantothenic acid

ويتحد حمض البانتوثينيك في الخلايا مع بيتا ميركبتو إثيلامين β-mercaptorthylamine ليكون مادة البانتيثين Pantethein حيث يتحد الأخير مع البيروفوسفات والأدينين ليكون قرين الإنزيم A . ويجدر الإشارة إلي أن عامل النمو لبعض الكائنات الحية الدقيقة والمعروف بإسم Lactobacillus bulgaris factor or (LBF) ما هو إلا أحد مشتقات حمض البانتوثينيك المعروف بإسم β-mercaptorthylamine حيث يطلق عليه إسم الـ Pantethein (LBF) ويوضح الشكل التخطيطي التالي العلاقة بين هذه المركبات وعلاقتها بتكوين قرين الإنزيم A وتكوين جزئ أسيتيل قرين الإنزيم A



فيتامين B5 (PP)

النياسين Niacin حمض النيكوتينيك Nicotinic acid النيكوتين أميد Nicotinamide

يستخدم إسم النياسين Niacin كإسم شامل أو نوعي Generic name يشمل كل من حمض النيكوتينيك Nicotinic acid والنيكوتين أميد Nicotinamide . أما إسم (PP) فيأتي من الحروف الأولي للكلمات الإيطالية (Preventive Pellagra) ولقد عرف حمض النيكوتينيك بالنسبة للكيميائيين منذ مئات السنين غير أن إكتشافه كعامل مانع لمرض البلاجرا Anti pellagra كان منذ عام ١٩٣٧ فقط . وتعني كلمة بلاجرا باللغة الإيطالية الجلد الخشن . وتظهر المراحل الأولي لمرض البلاجرا في صورة إلتهاب الأغشية المخاطية المبطنة للقناة الهضمية ثم إلتهاب الجلد في مناطق الجسم التي تتعرض لضوء الشمس . ونورد فيما يلي التركيب الكيميائي لحمض النيكوتينيك وأميده .

ويعتبر النيكوتين أميد واحد من أكثر الفيتامينات ثباتا حيث لا يتلف لا بالحرارة ولا بالضوء ولا بالأكسدة أو المحاليل القلوية .

ويدعم تناول حمض النيكوتينيك الكميات المخلقة منه حيويا من التربتوفان بواسطة الكائنات الحية الدقيقة داخل القناة الهضمية . ويرجع التأثيرات العلاجية للحقن بحمض النيكوتينيك للمرضي الذين يعانون من نقصه إلي تحوله إلي أميد amide الذي يتحول بدوره إلي **N**icotinamide - **A**denine **D**inucleotid (NAD) ثم يتحول نتيجة فسفرته إلي **N**icotinamide - **A**denine **D**inucleotid **P**osphate (NADP) وتمثل كل من (NAD) و(NADP) قرائن إنزيمات الديهيدروجينيز Co-dehydrogenase I and II والمعروفة بإسم Co I و Co II علي الترتيب والتي تشارك في العديد من تفاعلات الأكسدة ذات الأهمية الفسيولوجية كما سبق أن بينا عند الكلام عليهما كقرائن إنزيمات. لذا يعتبر النيكوتين أميد Nicotinamide أو النياسين أميد Niacinamide المكون الأساسي لقرائن الإنزيمات السابقة الذكر .

فيتامين B_6

البيريدوكسين Pyridoxine

يستخدم فيتامين B_6 كإسم شامل يطلق علي مجموعة من مشتقات البريدين الطبيعية Pyridine derivatives والتي تشمل أساسا Pyridoxol, Pyridoxal , Pyridoxamine

Pyridoxine	Pyridoxal	Pyridoxamine
CH_2OH, HO, CH_2OH, CH_3, N	CHO, HO, CH_2OH, CH_3, N	CH_2NH_2, HO, CH_2OH, CH_3, N

ومن المحتمل تحول كل من البيريدوكسول Pyridoxol والبيرودوكسامينPyridoxamineإلي بيرودوكسال بيرودوكسالPyridoxal في الأنسجة وتعمل البيرودوكسال فوسفات Pyridoxal phosphate كقرين إنزيم لبعض الإنزيمات النازعة لمجموعة الكربوكسيل من الأحماض الأمينية amino acid decarboxylase والإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين Transaminases ويحفر البيرودوكسال فوسفات التخليق الحيوي للتربيتوفان من الإندول indole والسيرين Serine ويعتبر مهم في تحويل التربتوفان إلي حمض

النيكوتينيك . كما يعتبر البيرودوكسال فوسفات لازما لمسارات تخليق الهيم حيث يعمل كقرين إنزيم عند مرحلة تكوين δ-aminolaevulinic acid . ويؤدي نقص البيريدوكسين Pyridoxine في علائق بعض الحيوانات إلي الإصابة بإلتهاب الجلد وبعض التشنجات

فيتامين B_{12} Cobalamine

تم الحصول علي فيتامين B_{12}علي حالته البللورية لأول مرة عام ١٩٤٨ ويتميز تركيبة البنائي بالتعقيد الشديد حيث ينتمي هذا الفيتامين إلي مجموعة من المركبات تعرف بإسم Carinoids وكلها تحتوي علي نواة الكورين Corrin التي تتكون من أربعة حلقات بيرول ترقم بنفس التي الطريقة التي ترقم بها حلقات البيرول في نواة البورفرين Porphyrine التي تكون الهيموجلوبين .

وعند إرتباط نواة الكورين Corrin ذات سلسلة من المجاميع الإستبدالية علي الطرف وذرة الكوبالت الموجودة في المركز بشق مكون من الريبوفيورانوز فوسفات Ribofuranose phosphate يتكون حينئذ مركب الكوباميد Cobamide وفي تركيب فيتامين B_{12} يرتبط البنزيميدازول ثنائي الميثايل Dimethylbenzimidazole بالكوباميد Cobamide لتكوين الكوبالامين Cobalamin وعند إرتباط ذرة الكوبالت في المركز مع السيانيد (CN) يعرف المركب الناتج بالسيانوكوبالامين Cyanocobalamin . وبإرتباطه بمجموعة الإيدروكسيد (OH) يتكون Hydroxycobalamin . وفيما يلي نورد التركيب البنائي للسيانوكوبالامين Cyanocobalamin أو فيتامين B_{12}

Vitamin B_{12} (cyanocobalamin or α-(5,6-dimethylbenzimidazolyl) cobamide

ويتحول فيتامين B_{12} شأنه في ذلك شأن جميع أفراد مجموعة فيتامين B في الخلية قرين إنزيم B_{12} (Co-enzyme B_{12}) وهو معروف جيدا بطريقة تفوق جميع أعضاء مجموعة قرائن إنزيمات الكوباميد أو الكورين (Group of cobamid or corrin Coenzymes) وتشمل عملية تحويل السيانوكوبالامين Cyanocobalamin إلي قرين إنزيم B_{12} إستبدال مجموعة السيانيد بمجموعة 5-deoxyadenosine ويعتبر قرين إنزيم B_{12} ضروري لتحويل Methylmalonyl-Coenzyme A إلي Succinyl-Coenzyme A بمساعدة إنزيم **M**ethyl**m**alonyl **m**utase (MMM) .

$$\text{Methylmalonyl-Coenzyme A} \xrightarrow{\text{MMM}} \text{Succinyl-Coenzyme A}$$

ويحدث ذلك التحول في كل الخلايا الحيوانية أو البكتيريا. حيث يزيد إفراز حمض الميثايل مالونيك (**M**ethyl **m**alonic **a**cid (MMA في الأفراد الذين يعانون من نقص فيتامين B_{12} والمصابون بأنيميا الخلايا العملاقة Megaloblastic anaemia كما يشارك قرين إنزيم B_{12} في تحويل الجلوتامات إلي بيتا ميثايل أسبرات في البكتيريا

$$\text{Glutamate} \xrightarrow{\text{Co-enzyme } B_{12}} \beta\text{-methyl asparate}$$

كما يلزم لتحويل الهوموسيستين Homocystein إلي ميثيونين Methionine

$$\text{Homocystein} \xrightarrow{\text{Co-enzyme } B_{12}} \text{Methionine}$$

وفي إختزال نيوكلوسيدات ثنائية الفوسفات Nucleosid diphosphate إلي مشتقات ديزوكسي ريبونيوكلوسيد Deoxyribonucleosid .

والكوبالامين عامل مشجع للنمو Growth promoting factor للعديد من الأحياء الدقيقة والطحالب حيث يستعمل إثنان منها هما *Euglena gracilis* and *Lactobacillus leichmannii* عادة في تقدير تركيز الكوبالامين في الدم والبول . حيث يتناسب تركيز أو كمية النمو تحت الظروف المناسبة تناسبا طرديا مع تركيز الكوبالامين في الوسط .

وتتحد الكوبالامينات وعلي الأخص الهيدروكسي كوبالامين Hydroxycobalamin بعد إمتصاصها مع البيتا جلوبيولين وتظل كمية قليلة منها علي الحالة الحرة في البلازما . وتخزن الكوبالامينات في الكبد متحدة مع البيتا جلوبيولين في حالة عدم إستخدامها .

دور الكوبالامين ($Vit. B_{12}$) وحمض الفوليك ($Vit. B_c$) في التطور الطبيعي لخلايا الدم الحمراء :

يعتبر الكوبالامين وحمض الفوليك من العوامل الهامة والضرورية لنمو وتطور كرات الدم الحمراء في الإنسان . ففي حالات غياب الكوبالامين أو حمض الفوليك تتحد طلائع كرات الدم الحمراء (pro-erhthroblast) الموجودة في نخاع العظم إلي خلايا غير ناضجة بدلا من تحولها إلي خلايا دم طبيعية (Normoblast) وتسمي هذه الخلايا الغير ناضجة بخلايا الدم البدائية الكبيرة Megaloblasts حيث تفقد أنويتها وتبدو كخلايا دم حمراء تعرف بالخلايا العملاقة Macrocytes .وتظهر أنوية هذه الخلايا أكبر ومنقطة stippled إذا ما قورنت بالخلايا الطبيعية . وتكون كروموزومات تلك الخلايا أطول وأكثر إستدارة وأقل حلزنه عن تلك الطبيعية . تدخل هذه الخلايا الدورة الدموية الطرفية وتظهر علي أنها خلايا دم حمراء أكبر من الخلايا الطبيعية وتسبب نوع من الأنيميا يسمي بأنيميا خلايا الدم أو كرات الدم الكبيرة Macrocytic anaemia أو Megaloblastic anaemia وعندما يحدث هذا النوع من الأنيميا يحدث ضمور طلائية المعدة Gastric mucosa حيث يسمي هذا النوع من الأنيميا بأنيميا أديسون Addisonian anaemia أو الأنيميا الخبيثة Pernicios amaemia وتتحسن هذه الحالة عند الحقن المستمر بفيتامين B_{12} لمدة حوالي أسبوع .

ويسبب نقص فيتامين B_{12} بجانب الإصابة بهذا النوع من الأنيميا فقد الغمد النخاعي Dimelination في الجهاز العصبي . فإذا حدث هذا في المخ سبب العته Dementia أما إذا حدث في الحبل الشوكي سبب إنحلاله subcute combined degeneration of thr cord أما إذا حدث في الأعصاب الطرفية فإنه يسبب العصاب (مرض عصبي) neuropathy ويتطلب علاج ذلك كله إستمرار العلاج المنظم بالكوبالامين طوال العمر .

وعموما يلزم الكوبالامين لتخليق البروتينات النووية Nucleoproteins في كامل الجسم وتظهر الخلايا الطلائية العملاقة مشابهة لخلايا الدم الكبيرة في العديد من الأعضاء عند الإصابة بإنيميا نقص فيتامين B_{12} . ويبدو أنه يلزم الكوبالامين وحمض الفوليك كقرائن إنزيمات في المراحل المبكرة من تخليق الحمض النووي الـــ DNA غير أن هذه العلاقة تكون معقدة وغير مفهومة حتي الآن .

فيتامين B_c

حمض الفوليك Folic acid (Pteroyl - monoglutamic acid)

لقد تم الحصول علي المعلومات الأولية الخاصة بوجود فيتامين B_c عام ١٩٤٠ أثناء إجراء التجارب علي الكتاكيت (ومن هنا وضعت العلامة c المميزة لهذا الفيتامين الذي إعتبر أحد فيتامينات مجموعة B وصار إسمه فيتامين B_c وجاء الحرف C إشارة لأول حرف من كلمة chicken أي كتكوت) وتم في عام ١٩٤٥التأكد من تطابق فيتامين B_cوحامض المفصول من السبانخ والمتحصل عليه كذلك بالطرق التقليدية .

وعادة ما يطلق علي حمض الفوليك والمركبات ذات الصلة به إسم الفولاسين Folacin وحمض الفوليك هو حمض الجلوتاميك أحادي البنزين Monopetroylglutamic acid يحتوي علي نواة البنتيرين Pterin مرتبطة بـــ *p*-aminobenzoic acid لتكوين حمض البنزويك petroic acid الذي يرتبط بدوره بجزئ من حمض الجلوتاميك لذا يطلق لي حمض الفوليك في بعض الأحيان إسم Petroic glutamic acid وبترويل سباعي الجلوتامات Petroyl heptaglutamate .

ولقد تم الحصول علي حمض الفوليك أولا من أوراق السبانخ كما تم تخليقه بواسطة البكتيريا الموجودة في الأمعاء الغليظة . إلا أنه ذو أهمية قليلة حيث أنه يمتص في المعي الصائم (اللفائفي Jejunim) وتعتبرالخضروات الورقية الخضراء والكبد من أكبر مصادر حمض الفوليك .

ويكون حمض الفوليك علي هيئة بللورات إبرية ذات لون أصفر . وتحتوي هذه البللورات علي ٢ مول من ماء التبلور لكل مول واحد من الحمض. وهذه البللورات ثابتة في الهواء ولا يمكن تمييزها من حيث درجة حرارة إنصهارها حيث أنها تتحلل علي درجة حرارة ٢٥٠ مئوية . وهي محدودة الذوبان في الماء (٢٥ ملجم /لتر) وحامض الخليك الثلجي والكحولات وعديمة الذوبان في الإثير والأسيتون والكلوروفورم . ويتحلل حامض الفوليك عند تعرضه للضوء لفترة طويلة . وفيما يلي نورد التركيب الكيميائي لحمض الفوليك .

pterin residue | *p*-aminobenzoic acid residue | glutamic acid residue

folic acid (pteroyl-monoglutamic acid)

ويؤدي نقص حمض الفوليك في غذاء الحيوانات (الكتاكيت) إلي بطء نموها وإختلال تكوين الدم فيها . وتعتبر بكتيريا حمض اللاكتيك Lactic acid bacteria من الكائنات الحساسة جدا لنقص حمض الفوليك حيث يعتبر عامل نمو أساسي بالنسبة لها. وقلما يعاني الإنسان من نقص فيتامين B_c حيث يتم تخليقه بواسطة الكائنات الحية الدقيقة الموجودة في القناة الهضمية الأمر الذي يوفر كميات كافية منه للجسم . إلا أنه في حالة نقص الفيتامين في الإنسان فإن أعراضه يمكن أن تظهر علي صورة أنيميا بالإضافة إلي إختلال نشاط أعضاء الهضم .

وليس لفيتامين B_c بذاته اي نشاط فسيولوجي إلا أنه يتحول في الخلية الحية أولا إلي حمض الفوليك ثم إلي حمض الفوليك ثنائي الإيدروجين Dihydrofolic acid (FH_2) ثم إلي حمض الفوليك رباعي الإيدروجين Tetrahydrofolic acid (FH_4) الذي يعتبر قرين إنزيم نشط . ويثبط الخطوة الثانية من التفاعل الإختزالي المكون للصورة (FH_4) بطريقة التثبيط التنافسي بواسطة مركبات مشابهة لحمض الفوليك مثل aminoproten و amethoprotein والتي تعتبر عوامل المضادة لحمض الفوليك Anti-follic acid agents . والتي تستعمل في علاج بعض صور الأمراض السرطانية مثل سرطان الدم Leukaemia التي تثبط تكوين الــ Thymine وبالتالي الــ DNA .

ويعمل حمض الفوليك رباعي الإيدروجين (FH_4) Tetrahydrofolic acid كقرين إنزيم قادر علي حمل وحدة كربون واحدة . فمثلا يمكن أن يقبل ذرة كربون بيتا β-carbon atom من السيرين (الذي يتحول بدوره إلي جليسين) لتكوين مركبات N-5, N-10 methylene tetrahydrofolic acid غير أن مشتقات الــ Methyl وHydroxymethyl و Formyl وFormimino مهمة أيضا وتشترك في التمثيل الغذائي للقطع المكونة من ذرة كربون واحدة one carbon fragment والتي تحدث في :

١) التخليق الحيوي للبيوريناتpurins (ذرة الكربون ٢ و ٨ في حلقة البيورين Purin ring)
٢) ميثلة methylation حلقة البريميدين pyrimidine ring لتعطي الثيمين Thymine .
٣) تكوين السيرين serine من الجليسين glycine .
٤) في التخليق الحيوي للهستيدين Histidine . يتكسر الهستيدين عن طريق حمض اليوروكانيك Urocanic acid إلي Formiminoglutamic acid (FIGLU) إلي حمض

الجلوتاميك في وجود حمض الفوليك . فإذا لم يكن إمداد الأنسجة من حمض الفوليك كافيا تراكم FIGLU ويتم إفرازه في البول . وتبرز الجرعة العالية من الهستامين عن طريق الفم هذه الحقيقة حيث تستخدم كإختبار لنقص الفولات Folate .

وعليه يلعب حمض الفوليك دورا أساسيا في التمثيل الغذائي الخلوي . ويعتبر ضروري بصفة خاصة في إنتاج كرات الدم الحمراء في نخاع العظام Haemopoiesis كما يؤدي النقص الحاد فيه إلي الإصابة بأنيميا خلايا الدم أو كرات الدم الكبيرة Megaloblastic anaemia. ويعتبر نقص حمض الفوليك من أهم متاعب الحمل في السيدات .

فيتامين B_T الكارنيتين Carnitine

إكتشف فرينكيل ومساعدوه عام ١٩٤٨ فيتامين من نوع خاص ضروري للنمو الطبيعي وأتمام الإنسلاخ في الحشرات . ولقد تم معرفة التأثير المميز لهذا الفيتامين من التجارب التي أجريت علي دودة الجريش الصفراء *Tenbro molitor* . ولذا إستخدم الحرف الأول من إسم الدودة (T) كعلامة مميزة لإسم الفيتامين .

والكارنتين من حيث خواصه الكيميائية عباره عن بيتاهيدروكسي جاما تراي ميثيل أمينو حامض البيوتريك β-hydroxy-γ-trimethyl aminobuteric acid

$$H_3C - \overset{CH_3}{\underset{CH_3}{\overset{+}{N}}} - CH_2 - \underset{OH}{CH} - - CH_2 - COOH$$

ويعتقد أن لهذا الفيتامين دور هام في عمليات أكسدة الأحماض الدهنية . فمن المعروف أن أكسدة الأحماض الدهنية تتم داخل الميتوكوندريا غير أن أسترة أو تأسترة Estrification الحامض الدهني (R-COOH) بواسطة قرين الإنزيم A تتم عند الغشاء الخارج للميتوكوندريا غير أنه لكي يعبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا تنتقل مجموعة الأسيل للحمض الدهني إلي جزيئ ناقل هو عبارة عن الكارنيتين Carnitine كما هو موضح في المعادلة التالية :

$$\underset{\text{carnitine}}{CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{\overset{+}{N}}}-CH_2-\underset{OH}{CH}-CH_2-COOH} + \underset{\text{fatty acyl CoA}}{R-CO-S-CoA} \rightleftharpoons \underset{\text{fatty acyl carnitine}}{CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{\overset{+}{N}}}-CH_2-\underset{O-CO-R}{CH}-CH_2-COOH} + HS-CoA$$

تنتقل مجموعة الأسيل بعد ذلك من الكارنيتين إلي قرين الإنزيم A داخل الميتوكوندريا عن طريق تفاعل عكسي .

من ذلك يتضح أهمية فيتامينB_T في عمليات أكسدة الدهون داخل الخلايا . وهو ما يعلل توقف النمو لدي العديد من الحشرات وموتها أثناء الإنسلاخ عند حدوث نقص في هذا الفيتامين .

فيتامين B_{15}
Banjamic acid

إكتشفه توميياما عام ١٩٥٠ في مستخلص كبد الثور وأطلق عليه إسم فيتامين B_{15} وفي عام ١٩٥١ وجد كريبس ومساعدوه مادة مشابهة في المستخلص المائي لنوي المشمش أطلق عليه إسم حامض البانجميك ثم تم فيما بعد فصل المركب المذكور علي صورة بللورية من بادرات الأرز وخميرة البيرة ومن الكبد ومن مصادر أخري . وإتضح أن هذا الفيتامين ينتشر علي نطاق واسع في الطبيعة ويوجد بكميات كبيرة علي وجه الخصوص في بذور النباتات ومن هنا جاء إسم بان جاميك (بان تعني في كل مكان وجامي تعني بذرة) ولقد تم التعرف علي تركيب وبناء حامض البانجاميك وكذلك التأكد من ذلك عن طريق التخليق الكيميائي له . وتمكنت جاركينا التي تعمل تحت إشراف بوكين في معهد الكيمياء الحيوية التابع لأكاديمية العلوم السوفيتية من تخليق أملاح الكالسيم والصوديوم لحمض البانجاميك .

وحامض البانجاميك مسحوق أبيض يمتص الرطوبة الهوائية قابل للذوبان جيدا في الماء لكنه لا يذوب في الإثير أو الكلوروفورم أو البنزول .

وفيما يلي نورد التركيب البنائي لحامض البانجاميك الذي يتكون من جزئ حامض الجلوكونيك مرتبط به ثنائي ميثيل الجلسرين :

```
     COOH
   H-C-OH
  HO-C-H
   H-C-OH
   H-C-OH            /CH3
     CH2 - O - CO - CH2 - N
                         \ CH3
```

ثنائي ميثيل الجلسرين   حامض الجلوكونيك

ويؤثر حامض البانجاميك تأثيرا إيجابيا علي تحمل الجوع الأكسوجيني Anoxiaأو starvation oxygen لذا يعرف الفيتامين بمانع الجوع الأكسوجينيAntianoxia . ويقوم الفيتامين بالإضافة إلي ذلك بحماية الكبد من التنكس الدهني Fatty degeneration إلا أنه حتي الآن غير معروف ما إذا كان من الممكن تخليق الفيتامين بالجسم أم يلزم إمداده من الخارج .

وتنحصر ميكانيكية فعل حامض البانجاميك في الإسراع الحفزي لتفاعل نقل مجاميع الميثايل ويكفل هذا الحامض علي وجه الخصوص السير الطبيعي لعملية التخليق الحيوي للكولين والميثايونين . وهناك إعتقاد بإقتران عملية نزع مجاميع الميثايل من حامض البانجاميك بالأكسدة بحيث يصبح حامض البانجاميك نتيجة لذلك مصدرا لمجاميع الهيدروكسي ميثيل

الكولين Choline

يعتبر الكولين أحد مشتقات إيدروكيد الأمونيوم Ammonium hydroxide وهو ما يوضحه التركيب البنائي التالي :

$HOCH_2CH_2$, CH_3, $^{+}N-CH_3$, HO^-, CH_3

Choline
(trimethyl hydroxy ethyl
ammonium hydroxide)

كما يعتبر الكولين من مكونات جزئ الليسيثين الذي يتكون من ألفافوسفوجلسيرويد + كولين كما يتضح من التركيب البنائي التالي :

$CH_2.O.CO.R_1$
$CH.O.CO.R_2$
$CH_2.O.P(=O)-O^-$
OCH_2CH_2, CH_3, $^{+}N-CH_3$, HO^-, CH_3

Lecithin

ويستخدم الكولين في تخليق الأسيتيل كولينAcetyl choline والفوسفوليبيدات Phospholipids وتلعب مجاميع الميثايل في الكولين دورا هاما فيما يسمي بالتمثيل الغذائي الوسيط Intermediary metabolism كما أنه يشارك في نقل مجموعة الميثيل Transmethylation أثناء تخليق عدد من المركبات الهامة مثل الميثيونين وقواعد البيريدين والبريميدين وغيرها . ومن ناحية أخري يدخل الكولين في تركيب المجموعة الفعالة الخاص بعامل الحفز البيولوجي الذي يسرع من تخليق الفوسفوليبيدات . وأخيرا يعتبر الكولين جزء من المركب الذي يساهم في مرورالسيل العصبي أو النبضات العصبية Nervous impulses . فلقد تم إكتشاف أن الأعصاب السميثاوية تعمل عن طريق إنتاج الأسيتيل كولين من نهايتها حيث يعمل علي إحداث تأثيرات عصبية علي الأنسجة والخلايا. وتسمي هذه الأعصاب بالأعصاب المنتجة أو المحدثة آثارها بواسطة الكولين أو الـــ Cholenergic nerves ويوجد في كل من الدم والأنسجة إنزيمات تعرف بالــ Cholinestrase تحلل الأسيتيل كولين تحليلا مائيا إلي حمض الخليك والكولين .

ومما يجدر الإشسارة إليه أنه علي الرغم من إمكانية تخليق الكولين في أجسام الحيوانات إلا أنه عند ظروف معينة يحدث نقص فيه . وتظهر أعراض هذا النقص علي صورة تنكيس دهني للكبد أو مزيف دموي في الكلي وأعضاء أخري أو إنخفاض معدل تكوين البروثرومبين أو تغير في الفعل الإنعكاسي الشرطي Conditional reflax action .

ثانيا : فيتامين ج أو حمض الأسكوربيك Vitamine C or Ascorbic acid :

لقد تم عزل فيتامين C علي الصورة البللورية من عصير الليمون عام ١٩٣٢ بواسطة كل من King and Waugh وترجع المعلومات الأولي عن وجود مادة عضوية من نوع خاص يسبب وجودها في الغذاء الوقاية من مرض الإسقربوط Scurvy إلي عام ١٨٨٥ عندما رفض F. Boshotin الرأي السائد أن ذاك من إعتبار مرض الإسقربوط مرضا معديا وأعلن أن الإصابة بهذا المرض ترجع إلي نقص في أحد الفيتامينات . وفي عام ١٩٠٧ تم تأكيد السبب الغذائي لهذا المرض في خنازير غينيا بواسطة Holst و Frolich حيث عرف مسبب المرض علي أنه نقص فيتامين خاص وأعطي له إسم C

أو حمض الأسكوربيك Ascorbic acid . ولقد إستنتج Szent - Gyorgy من دراساته علي قشرة غدة فوق الكلية والكرنب وعصير الموالح تماثل فيتامين C مع حمض الهكسيورونيك Hexuronic acid ولكنه قرر نتيجة لدراسات مشتركة مع Haworth تميز فيتامين C بتركيب مختلف . ثم تعاظمت بعد ذلك أهمية فيتامين C ليس لكونه مانع لمرض الإسقربوط فقط بل لأنه يعتبر أيضا من أهم موانع الأكسدة Antioxidant في الجسم الذي يتميز بقدرة عالية في هذا المجال . وبعد معرفة وتعيين التركيب البنائي لحمض الأسكوربيك أمكن تخليقه عام ١٩٣٢ .

وتتميز بللورات حمض الأسكوربيك بلونها الأبيض وشكلها الإبري وتتراوح نقطة إنصهارها ما بين ١٩٠ : ١٩٢ مئوية . ويذوب جرام حمض الأسكوربيك في ٣ ملللتر ماء أو ٥٠ ملللتر كحول إيثايل مطلق أو ١٠٠ ملللتر من الجلسرين . ولا يذوب الفيتامين في البنزين أو الإيثيل إيثر البنزوني ومعظم المذيبات العضوية .

ويحتوي حمض الأسكوربيك علي ذرتين كربون غير متماثلة . وللفيتامين درجة دوران نوعي Specific rotation تساوي ٢١ ° في الماء و ٤٨ ° في الميثانول وليس للمشابه الضوئي للفيتامين (D-ascorbic acid) الذي يختلف عنه (L-ascorbic acid) في تكوينه فقط في ذرة الكربون الرابعة أي نشاط فيتاميني . ولا ترجع الصفات الحمضية لحمض الأسكوربيك إلي وجدود مجموعة كربوكسيل التي ترتبط بصورة لاكتون Lactone form ولكنها ترجع إلي تكوين مجموعة الإينول الموجودة علي ذرة الكربون رقم ٣ . و فيتامين C حمض قوي حيث يبلغ درجة الحموضة (pH) لمحلول ½% منه حوالي ٣ . ويترسب حمض الأسكوربيك بواسطة الرصاص عند درجة (pH) ٧,٦ غير أنه يمكن إعادة ذوبان الملح المتكون في أي حمض معدني علي درجة (pH) ٢ .

ويتميز حمض الأسكوربيك بدرجة عالية من الثبات في الهواء لعدة سنين غير أنه يسهل أكسدته في السائل . وتزداد درجة عدم ثبات الحمض بزيادة درجة الـــ (pH) ويتحول حمض الأسكوربيك Ascorbic acid إلي ديهيدروحمض الأسكوربيك Dehydroscorbic acid بالأكسدة الخفيفة مثل تلك التي تتم في الهواء أو بفوق أكسيد الإيدروجين Hydrogen peroxide و ٢،٦- ثاني كلوريد الفينول إندوفـــــينول

2,6-dichlorophenol indophenol وكلوريد الحديديك Ferric chloride أو الكينون Quinone أو اليود الحمضي أو المحاليل المتعادلة . كما يتضح من المعادلات التالية :

L-Ascorbic acid $\underset{+2H(H_2S)}{\overset{-2H(H_2O_2)}{\rightleftharpoons}}$ Dehydroascorbic acid → Diketogulonic acid

ويحافظ Dehydroscorbic acid علي النشاط الفيتاميني لحمض الأسكوربيك. ويختزل في الأنسجة الحيوانية بتفاعل تلعب فيه مركبات السلفوهيدرايل Sulfhydryl compounds مثل الجلوتاثيون Glutatione دورا مهما فيه . وقد يتم هذا التفاعل خارج الجسم بواسطة كبريتيد الإيدروجين Hydrogen sulfide ويعاد التكوين التركيبي الكيميائي للـــ Dehydroscorbic acid عند درجة pHأعلي من ٥ حيث تنشق split حلقة اللاكتون Lactone ring في المركب وينتج عن ذلك مركب الجلوكونيك ثنائي الكيتون Diketogluconic acid وهو عديم النشاط الفيتاميني ولا يمكن إعادة إختزاله بواسطة كبريتيد الإيدروجين Hydrogen sulfide بينما يحول الـــ Hydrogen iodideهذا المركب إلي Dehydroscorbic acid الذي يمكن إختزاله بواسطة كبريتيد الإيدروجين Hydrogen sulfide إلي حمض الأسكوربيك . وعندما تنشق حلقة اللاكتون يؤكسد حمض الأسكوربيك وقد يتحلل إلي حمض الأكساليك . ويتم تحفيز أكسدة حمض الأسكوربيك بالأكسوجين الجزيئي Molecular oxygen بواسطة أيونات النحاس أو الفضة . وتحتوي الأنسجة النباتية علي العديد من الإنزيمات التي تشمل أكسيديز حمض الأسكوربيك Ascorbic acid oxidase وأكسيديز عديد الفينايل Polyphenol oxidase والبروكسيديز Peroxidase التي لها قدرة عالية علي تحفيز أكسدة حمض

الأسكوربيك بواسطة الأكسوجين الجزيئي إلي Dehydroscorbic acid . ويجدر الإشارة إلي أن إنزيم أكسيديز حمض الأسكوربيك Ascorbic acid oxidase عبارة عن بروتين يحتوي علي النحاسCopper-protein complex الذي يكون فيه أيون النحاسيك Cupric ion وبروتين غير نوعي Nonspecific protein عامل حفز قوي لأكسدة حمض الأسكوربيك أكثر من وجود أيون النحاسيك Cupric ion منفردا . ويعتبر حمض الأسكوربيك عامل إختزال قوي Strong reducing agent وتستخدم قدرته العالية علي إختزال نترات الفضة والـــ Iodin ferricyanideوأزرق المثيلين ومركب 2,6-dichlorophenol indophenol كأساس للطرق المستخدمة في تحديد وجوده في الأنسجة الحيوانية وفي التقديرات الكيميائية كما يتضح من التفاعلات الأتية :

ascorbic acid + 2: 6-dichlorophenol-indophenol (blue) ⇌ dehydroascorbic acid + reduced dye (colourless)

وتعتبر سهولة أكسدة حمض الأسكوربيك هي المسئولة عن حدوث الفقد الهائل للفيتامين أثناء عمليات تجهيز الغذاء . والتي يمكن التقليل منها عن طريق إتلاف الإنزيمات بالحرارة أو إستخدام هواء خامل (من النتروجين أو ثاني أكسيد الكربون) أو التخزين علي درجات حرارة منخفضة . كما تساعد سهولة ذوبان حمض الأسكوربيك في الماء علي زيادة الفقد منه أثناء تجهيز الطعام من خلال إستخلاص الفيتامين بواسطة ماء الطبيخ .

ويتم تحفيز إنحلال حمض الأسكوربيك بواسطة تعرضه للضوء وعلي الأخص عند وجود الفلافينات . ويتفاعل الفيتامين مع النياسين أو النياسين أميد عند مزجهما معا في عجينة سميكة مكونين مركب ملون وبالمثل يتفاعل حمض الأسكوربيك مع مركبات البيريدين Pyridine والكينولين Quinoline ولا يصاحب هذا التفاعل أي نقص أو إنخفاض في صفات الإختزال للفيتامين . ولا يمكن تقرير ما إذا كان أي فقد في النشاط البيولوجي لأي من حمض الأسكوربيك والنياسين يحدث أثناء هذا التفاعل .

ويظهر حمض الأسكوربيك مواصفات ضوئية . ويعتبر التشكيل L عند ذرة الكربون رقم ٤ ضروري للنشاط البيولوجي للفيتامين حيث يكون التشكيل اليميني D خامل من حيث النشاط البيولوجي . ويظهر حمض D-Araboascorbic acid الذي يعتبرمشابه لحمض الأسكوربيك Isoascorbic acid الذي يختلف عن L-ascorbic acid في صفاته الضوئية حوالي ٥% من قدرته البيولوجية . ويبلغ النشاط الحيوي للمركب 6-Deoxy L-acorbic acid الذي ينقصه مجموعة إيدروكسيل على ذرة الكربون السادسة حوالي ٢٠% من النشاط الحيوي لحمض الأسكوربيك . ويوجد نظائر أخري لحمض الأسكوربيك وهي :

L-glucoascorbic acid, L-fucoascorbic acid, D-glucoheptoascorbic acid

التي تظهر نشاط حيوي يعادل ٢,٥ % و ٢% و ١% من نشاط فيتامين C علي الترتيب . غير أن حمض Ascorbic acid وحمض Dehydroscorbic acid هي الصور الوحيدة التي توجد في الطبيعة وكلاهما يتساويان في نشاطهما الحيوي . كما أن أملاح حمض الأسكوربيك مع الصوديوم والنحاس والمنجنيز والحديد المونوإيثانول أمينMinoethanolamine والكوينينQuinine لها نشاط بيولوجي أيضا .

طرق تخليق حمض الأسكوربيك تجاريا :

يتم تخليق حمض الأسكوربيك تجاريا بالطريقة الآتية :

L-Sorbitol $\xrightarrow{\text{Action of } \textit{B. xylinum}}$ L-Sorbose $\xrightarrow{\text{Acetone} + H_2SO_4}$ Diacetonesorbose $\xrightarrow{\text{Alk. } KMnO_4}$ 2-Keto-L-gulonic acid $\xrightarrow{\text{MeOH}}$ Me ester of 2-keto-L-gulonic acid $\xrightarrow{\text{HCl in MeOH}}$ L-Ascorbic acid

وعلي الرغم كون طرق تخليق حمض الأسكوربيك من الـ Keto hexonic acids إقتصادية وعملية إلا أن تحضير مركزات حمض الأسكوربيك من المواد الطبيعية حظيت بإهتمام كبير علي المستوي الأوروبي خلال الحرب العالمية الثانية .

وتقوم بعض الفطريات والنباتات الراقية والحيوانات والإنسان بتخليق حمض الأسكوربيك . وفيما يلي نورد مسار التخليق الحيوي لحمض الأسكوربيك :

D-glucose → D-glucuronolactone → L-gluconolactone → Ascorbic acid

وتحدث تلك الخطوات التكوينية في كبد الفأر . غير أنه الكبد في الإنسان والحيوانات ذات الحوافر وخنازير غينيا الإنزيم اللازم لإتمام الخطوات النهائية من عملية التخليق الحيوي لحمض الأسكوربيك وعليه يظهر عليها أعراض نقص الفيتامين (الإصابة بمرض الإسقربوط) إذا خلا غذاؤها من الفيتامين .

وينتمي فيتامين C أو حمض الأسكوربيك إلي مجموعة المركبات التي تكون أنظمة الأكسدة الإختزال العكسية Reversible oxidation-reduction system وعليه يفترض أن الفيتامين يعمل كحامل للإيدروجين Hydrogen carrier أو عامل تنفسي محفز Respiratory catalyst . وهناك من الدلائل ما يؤكد إمكانية إكتساب فيتامين C لهذه الخاصية بالإشتراك مع الجلوتاثيون Glutatgione .

ويثبط حمض الأسكوربيك – خارج الجسم – تكوين الصبغة من الأدرينالين و3,4-dohyroxyphenlalanine (DOPA) ويمنع أيضا دكانة لون الفواكه والبطاطس المقطعة والتي تنتج عن أكسدة الفينولات Phenols والكاتيكولات Catecols والكوينونات Quinones وهناك من الظواهر ما يدل علي أنه في حالة حدوث نقص في حمض الأسكوربيك يصبح المركب النهائي لتمثيل التيروزين Tyrosin هو حمـــض *p*-hydroxyphenylpyrovic acid حيث يعتبر حمض الأسكوربيك لازم لأكسدة هذه المادة في أنسجة الكبد . ويؤكد ذلك أن لحمض الأسكوربيك دور مهم في التمثيل الغذائي لحمض التيروزين والفينايل ألانين وهناك إتجاه حديث بمساهمة حمض الأسكوربيك في حماية مجاميع السلفوهيدريل الفعالة للإنزيم الذي يسرع من التحلل المائي لبعض الثيوجليكوزيدات .

ويوجد حمض الأسكوربيك في كل سوائل الجسم والأنسجة . وتحتوي غدة الأدرنال علي ١٠٠ : ٢٠٠ ملليجم حمض أسكوربيك لكل ١٠٠ جم الذي يتركز

بالقرب من أجهزة جولجي للخلايا . وتنخفض هذه المادة بشكل كبير بعد الحقن بهرمون الــ ACTH . وتعتبر الغدة النخامية والجسم الأصفر والغدة التيموسية من المصادر الغنية بالفيتامين . ويحتوي الكبد والرئة وعضلات القلب كميات أقل من الفيتامينات بينما تحتوي العضلات الهيكلية علي كميات ضئيلة منه (آثار) .

ويؤدي نقص فيتامين C إلي خلل في تكوين ألياف الكولاجين Collagen fibres في الأنسجة الضامة Connective tissues بصفة خاصة وذلك لحدوث خلل في تخليق البروتين اللاصق للخلايا والمسمي بالكولاجين . وعموما يتأثر تكوين المواد البين خلوية بمستويات فيتامين C . وتشمل تلك المواد الكولاجين في التراكيب الليفية والمادة الأساسية (الماتركس Matrex) في كل من العظام والغضاريف والأسنان وكل المواد الاصقة (Cement substances) في الأنسجة الغير طلائية والتي تشمل الإندوثيليوم الوعائي Vascular endothelium وعند غياب الحماية لهذه المواد الذي يقوم بها فيتامين C يبدأ ظهور أعراض مرض الإسقربوط (Scurvy develops) .

وتبدأ الأعراض تدريجيا في الإنسان بعدم النشاط والميل للكسل Indolence ثم آلآم سريعة الزوال fleeting pain بالمفاصل وقصور في التنفس مع فقدان في الوزن ثم الإصابة بالأنيميا. وسريعا ما يصبح لون جلد الوجه شاحبا وحدوث نزيف تحت الجلد نتيجة لأي جرح بسيط وتصبح اللثة إسفنجية سهلة النزف والأسنان مخلخلة وقابلة للكسر . وعادة ما يظهر ورم مائي (أوديما) واضح في الأطراف. ويتميز هذا المرض بسرعة حدوث النزيف الدموي الذي قد يؤدي إلي الموت إذا كان نزيفا داخليا .ولا يعرف سبب واضح لسهولة حدوث النزيف غير أنه يمكن أن يعزي إلي حدوث نقص في المادة البين خلوية الموجودة في الطبقة البطانية (الإندوثيليوم Endothelium) للأوعية الدموية. ويمكن إزاله كل هذه الأعراض المميزة لمرض الإسقربوط بإعطاء فيتامين C

ثالثا : فيتامين Bioflavinoids or Rutin P

لقد تم عزل السترين Citrin أو الجليكوسيدات Glycosides المشابهة والتي تمتلك نشاط بيوفلافينويدي Bioflavinoid activity من الفلفل الأحمر ومن قشر أو عصير ثمار الموالح والقمح الأسود buckwheat الزبيب الرومي الأسود black currant ومن أوراق العديد من النباتات . وتوجد في الطبيعة معظم إن لم يكن كل الفلافونات في الطبيعة علي صورة جليكوسيدات سواء منفردة أو مجتمعة . ويعتبر مادة السترين المستخرجة من قشور الليمون خليط من جليكوسيدات الفلافون Flavone glycosides المعروفة بإسم الهسبيريدين Hesperidin والإريودكتين Eriodictin (الأجليكونات المقابلة هي الهسبيريتين Hesperitin والإريودكتيول Eriodictyol علي التوالي) علي الرغم من عدم ثبوت تركيبها الصحيح ونوضح فيما يلي العلاقة بين الفلافونات Flavones والـ Flavonls وبين نواة الفلافون الأبوية The parent nucleus of flavone وهي 2-phenyl-1,4-benzopyrone

ونوضح في الجدول التالي العلاقة بين الجليكونات Glycones والجليكوسيدات Glycosides

الفلافونويدات Flavonoids	النواة Nucleus	البدائل Substituents	المواقع Positions
Eriodictyol*	Flavanone	4(OH)	5, 7, 3' ,4'
Hesperetin*	Flavanone	3(OH)	5, 7, 3'
		$1(OCH_2)$	4'
Hesperedin	Flavanone	2(OH)	5, 3'
		$1(OCH_2)$	4'
		Glucorhamnose	7
Rutin	Flavonol	4(OH)	5, 7, 3' ,4'
		Glucorhamnose	3
Quercetin*	Flavonol	4(OH)	5, 7, 3' ,4'
Quercetrin	Flavonol	4(OH)	5, 7, 3' ,4'
		Rhamnose	3

* Aglycones

ويعرف في الوقت الحالي ما يزيد عن عشرة مركبات لها نفس تأثير فيتامين P والتي تختلف فيما بينها حسب درجات الهيدروكسيلية الخاصة بحلقات البنزول الداخلة في تركيب نواة الفلافون الأولية (الأبوية) وكذلك يوجد المجاميع الجليكوزيدية المختلفة والتي ترتبط بذرة الكربون الثالثة لحلقة البيران . ونورد فيما يلي الصيغة البنائية للروتين Rutin علي سبيل المثال :

الروتين

وتتميز المستحضرات الكيميائية النقية لفيتامينات المجموعة P بكونها مواد متبلورة ذات لون أصفر أو برتقالي تذوب بصعوبة في الماء .

ويسبب نقص فيتاminP زيادة نفاذية الأوعية الدموية الشعيرية مما يؤدي إلي حدوث نزيف دموي بعد الضغط علي أي نسيج كما يسبب نقص الفيتامين آلام في أطراف الجسم وضعف عام وإجهاد سريع . ولقد تمكن سينت ديردي ومساعدوه في عام ١٩٣٦من فصل إحدي المواد التي تحسن من حالة الأوعية الدموية الشعيرية من قشر الليمون وأطلق عليها فيتامين P وهي الحرف الأول من كلمة Permiability أي النفاذية

ويعتقد أن لفيتامين P القدرة علي المساهمة في تفاعلات الأكسدة والإختزال التي تساعد علي السير الطبيعي لعملية الأكسدة البيولوجية في الجسم . ولقد ثبت وجود إرتباط متبادل بين التأثيرات البيولوجية لكل من فيتامين P و C حيث يتميز كل منهما في وجود الآخر بتأثير علاجي ناجح بالنسبة للأمراض الباطنية يفوق بكثير تأثير أي منهما علي حده . ويبدو أن هذه الفيتامينات تؤدي وظائف في عمليات الأكسدة والإختزال بالتعاون فيما بينهما مكونه تأثيرات مزدوجة في نظام الأكسدة والإختزال المناسب. وإتضح أن الإسكوربيجين Scorbigine عبارة عن معقد من فيتامينC وعديد الفينولات Polyphenols . وجدير بالذكر أن مصادر فيتامين P بالنسبة للإنسان هي نفس مصادر وجود فيتامينC .

رابعا : فيتامين H – البيوتين Biotine :

عرفت الصفات والخصائص الفيتامينية للبيوتين منذ العشرينات من القرن الماضي. إلا أنه في عام ١٩٣٦ فقط أمكن فصل كمية قدرها ١,١ ملليجم من المستحضر البللوري المسمي بالبيوتين من ٢٥ كجم من صفار البيض . والبيوتين حامض أحادي الكربوكسيل ذو بناء حلقي متجانس حيث يتكون الجزء الحلقي الغير متجانس في جزئ البيوتين من حلقتي الإيميدازول (A) والثيومين (B) بينما تكون السلسلة الجانبية عبارة عن باقي حامض الفاليريك Valeric كما يتضح من التركيب البنائي التالي :

O
HN C NH
A
HC CH
B
H_2C S CH CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 C O OH

وتذوب بللورات البيوتين الإبرية عديمة اللون جيدا في الماء . بينما يكون ذوبانها محدود في الكحولات وصعبا في الإثير الكبريتي . والبيوتين مقاوم لتأثير الأكسيوجين الجزيئي وحامض الكبريتيك ولكنه يتحلل تحت تأثير فوق أكسيد الإيدروجين وماء البروم وحامض الإيدروكلوريك والكبريتيك والقواعد المختلفة .

ويرجع أصل تسمية الفيتامين بالبيوتين إلي الكلمة اليونانية (Bios) التي تعني حياة أي الفيتامين المؤثر علي النشاط الحيوي الطبيعي في الجسم . ويؤدي نقص هذا الفيتامين إلي ظهور تغيرات مرضية في الإنسان منها إلتهاب القشرة وسقوط الشعر وزيادة إفراز الدهون من الغدد الدهنية والذي يطلق عليه السيلان الدهني Seborrhea لذا سمي هذا الفيتامين بمانع السيلان الدهني

ويبدو أن ميكانيكية تأثير البيوتين متعددة الوجوه . ويعتقـد أن دوره الأساسـي ينحصر في أنه يدخل في تركيب الإنزيم الذي يسرع مـن تفاعـل إضـافة مجموعـة الكربوكسيل Carboxylstion فمثلا يكون لإضافة مجموعة الكربوكسيل إلـي حـامض البيروفيك أهمية هائلة في السير الطبيعي للعمليات البيوكيميائية . حيث أن يـربط هـذا الحامض بين التحولات المتبادلة بين الكربوهيدرات والبروتينات في الجسيم .

COOH | CO | CH_3 (حامض البيروفيك) $+ CO_2 \longrightarrow$ (اضافة مجموعة كربوكسيل) COOH | CO | CH_2 | COOH (حامض الاكسالوخليك)

وتم تجريبيا إثبات الوظيفة الحفزية للبيوتين (بالإشتراك مع البروتين الخاص) في هذا التفاعل . ويفترض تكوين معقد مميز للبيوتين مع CO_2 حيث يتحول ثاني أكسيد الكربون إلي حالة نشطة والتي تمكنه من الإرتباط بمجموعة الميثيل الخاصة بحمض البيروفيك .

ولقد ثبت مؤخرا مساهمة البيوتين ليس فقط في تثبيت ثاني أكسيد الكربون بل أيضا في نقل مجموعة الكربوكسيل Transcarboxylation أي أنه يساهم في نقل مجموعة الكربوكسيل من أحد المركبات إلي المركب الآخر كما يلي :

$$R_1\text{-}COOH + R_2H \longleftrightarrow R_1\text{-}H + R_2\text{-}COOH$$

ويكون مساهمة البيوتين في تفاعلات إضافة المجاميع الكربوكسيلية ونقلها أهمية خاصة أيضا في تخليق الأحماض الدهنية .

وهناك براهين قوية علي وجود إرتباط بين البيوتين وعمليات تخليق كل من البروتينات وقواعد البيورين وعدد من المركبات الهامة الأخري .

ويوجد فيتامين H في كبد الماشية واللبن وفول الصويا والبسلة . ومن المحتمل مساهمة الكائنات التي تعيش معيشة تكافلية في إمداد الجسم بهذا الفيتامين . وتحصل الحيوانات المجترة علي كل إحتياجاتها من البيوتين من نشاط الميكروبات التكافلية .

التمثيل الغذائي الوسيط (تعريف ــ وطرق الدراسة)

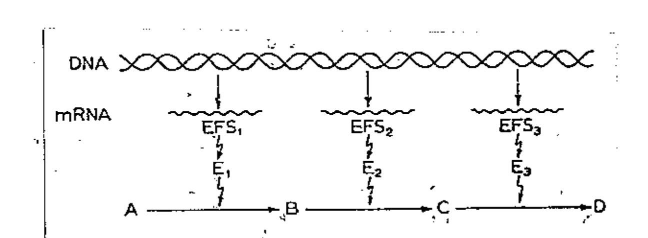
Intermediary metabolism (definition and Methods of study)

تهدف دراسة التمثيل الغذائي الوسيط إلي فهم التغيرات التي تحدث في المواد والمركبات أثناء مراحل إستخدامها بالجسم والتفاعلات التي تحدث بعد إمتصاصها وتعني الكيمياء الحيوية إلي حد كبير بدراسة الطرق التي يتم عن طريقها تكسير الروابط الكيميائية لجزيئات المركبات داخل الخلايا الحية والخطوات التي تحدث أثناء بناء المواد من مكونات أولية ناتجة عن تكسير تلك الروابط التي تمت في المرحلة السابقة . بينما يعني علم الفسيولوجيا بالإضافة إلي دراسة وتحديد المسارات الطبيعية لتتابع التفاعلات البيولوجة في خلايا الأنسجة المختلفة لكافة أعضاء الجسم بتحديد أي خلل لأي من تلك المسارات والوقوف علي أسباب حدوثه كمحاولة لعلاجه بطريقة منطقية ومتسلسلة إما بإدخال المواد الناقصة أو المعاملة بالعقاقير التي تبطئ إنتاج المواد الضارة التي قد تنتج عن حدوث مسارات غير طبيعية في عمليات التمثيل الغذائي وهو ما ينتج عنه الإصابة بالعديد من الأمراض الفسيولوجية . وعليه فمجالي الدراسة لعلوم الكيمياء الحيوية والفسيولوجيا متكاملة ولا تداخل أو تعارض بينهما بل لا غني عن التعاون بينهما فهدف كل منهما هو تحقيق التناغم بين مختلف الأنشطة الحيوية وتصحيح مسارات التمثيل الغذائي التي قد يكون قد إعتراها الإنحراف عن مسارها الطبيعي .

ويمكن الحصول علي معلومات محددة ونافعة من الدراسات التي تعقد علي مسارات التمثيل الغذائي بإستخدام التحاليل الكيميائية البسيطة لمكونات سوائل الأنسجة أو الأعضاء . وقد تدلنا هذه التحليلات علي مكان تخزين المواد المختلفة في الجسم بل قد تدلنا أيضا علي تكوين أي من المركبات الوسطية الضارة او المسببة للأمراض الفسيولوجية والتي قد يتم تكوينها أثناء عمليات التكسير Breakdown أو التخليق الحيوي Biosynthesis للمركبات داخل الجسم . وفي الغالب الأعم تحدث العمليات التمثيلية في كثير من الأنسجة بشكل طبيعي ونشط دون تراكم أي نواتج تمثيلية وسطية

حيث يتم إستخدام تلك المواد بسرعة في التفاعلات التمثيلية التالية . وبالتالي يكون من الصعب تحديد الكميات القليلة من النواتج الوسطية بالطرق الكيميائية المعتادة .

وقد يعطي تحليل البول والدم بعض المعلومات عن مسارات وسرعة تفاعلات التمثيل الغذائي الوسيط . فتزيد مثلا بعض الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين عند إختلال مسارات التمثيل الغذائي في الكبد أو تكسير بعض خلاياه عند الإصابة بفيروسات الكبد أو حدوث إلتهاب فيه . ويزداد كمية اليوريا في البول مثلا عند زيادة كمية البروتين في الغذاء بينما تقل كمية اليوريا في البول عندما يقل تناول البروتين في الغذاء . وعليه فإنه يكون من المفيد حقا إفتراض أن اليوريا هي أحد المركبات النهائية لتمثيل البروتين ومع ذلك يبرز إعتقاد بوجود نواتج نهائية أخري لتمثيل البروتينات غير اليوريا وإفتراض إحتمال تكون جزء من اليوريا عند تمثيل مواد غير بروتينية فإذا إفترضنا تكسر المادة A إلي مادتين وسطيتين B و C لتكوين الناتج النهائي D كما يتضح من الشكل التالي الذي يبين تتابع التفاعلات التمثيلية للمادة A التي تتحول إلي المادة B ثم إلي المادة C لتعطي الناتج النهائي D والتي يتم تنظيمها وتحفيزها بثلاثة إنزيمات هي E_1 و E_2 و E_3 علي الترتيب حيث يتكون كل إنزيم بواسطة نظام تكوين إنزيم Enzyme – forming system (EFS) هو EFS_1 وEFS_2 وEFS_3 علي الترتيب المرتبط بالحمض الأميني الريبوزي الرسول mRNA الذي يتم تنظيمه بالتالي بواسطة عامل وراثي (جين) هو في واقع الأمر جزء محدد من الحمض النووي الديزوكسي ريبوزي DNA المكون الأساسي للكروموزومات الموجودة في نواة الخلية



من هذا التفاعل فإنه من المفيد إفتراض أنه في حالة التغذية علي كميات كبيرة من المادة A فإنه من المحتمل إنتاج كميات كبيرة من المادتين B و C وبالتالي قد

تتراكم أي من هذه المواد وتظهر في البول . ومن ثم يستخدم زيادة التغذية في بعض الأحيان كمحاولة للتعرف علي النواتج الوسطية لتفاعلات التمثيل الغذائي . ولعل الإعتراض الرئيسي علي صلاحية الإستنتاجات المبنية علي نتائج هذه الطريقة من الدراسة هي أنه عندما يصبح الجسم محملا بزيادة كبيرة من المادة A فإنه يستدعي ما يسمي بآليات الطوارئ لتتعامل مع هذه الزيادة . وقد لا يكون وجود هذه المواد في البول نتيجة حدوث التمثيل الغذائي الوسيط بصورة طبيعية ولكنه يكون نتيجة لتأثير آليات الطوارئ Emergency mechanism .

وقد تمدنا نتائج التغذية علي النواتج الوسطية للتمثيل الغذائي ببعض المعلومات المفيدة . فإنه من المنطقي إفتراض أنه إذا تم تغذية الحيوان علي المادة B وهي المادة الوسطية التي تتكون أثناء تمثيل المادة A إلي المادة النهائية D مرورا بالمادتين B و C فإنه قد تدخل المادة B المغذاة إلي نفس مسار عمليات التمثيل الغذائي الطبيعي وتختفي سريعا . ومن جهة أخري إذا أعطي الحيوان مادة لا تكون ضمن المواد الوسطية التي تتكون بطريقة طبيعية في مسارات التمثيل الغذائي فإننا نتوقع أنه قد يتم إفرازها دون تغير أو يتم تمثيلها بمعدلات مختلفة . فمثلا طالما كان أكسدة حمض البيوتريك Butyric acid أسرع من أكسدة حمض البيتاهيدروكسي بيوتريك β-hydroxybuteric acid فإن حمض البيوتيريك لا يتم أكسدته بطريقة ينتج عنها تكوين حمض البيتاهيدروكسي بيوتريك β-hydroxybuteric acid كمركب تمثيلي وسطي .

فإذا عرفنا الإنزيمات التي تحفز الخطوات الوسطية في تتابع التفاعلات . وإذا عرفنا أيضا المواد التي تثبط هذه الإنزيمات بالذات فإننا حينئذ نستطيع دراسة مسار التفاعل . فإذا إفترضنا مثلا ترتيب التفاعلات بالطريقة المبينة في الشكل السابق والتي فيها يحفز E_2 و E_3 خطوات تحول B إلي C و C إلي D علي التوالي وأنه يتم تثبيط تلك الإنزيمات بالمثبطات I_2 و I_3 علي الترتيب فإذا تم الحقن بالمثبط I_2 فإن تمثيل المادة A سيقف عند تكوين المادة B طالما ثبط تفاعل تحويل المادة B إلي C وبذا تميل المادة B إلي التراكم بطريقة تمكننا من تعيينها . وبنفس الطريقة يؤدي الحقن بالمثبط I_3 إلي تراكم المادة الوسطية C وسنناقش آلية التثبيط العكسي

Feedback inhibition عند الكلام عن الإنزيمات .

بالإضافة إلي ما تقدم نحو طرق إجراء التجارب لمعرفة مسارات التمثيل الغذائي المختلفة علي الحيوان الحي (In vivo) فإننا يمكن أيضا إجراء تلك التجارب علي الأعضاء أو علي أجزاء من الأعضاء أو حتي علي الأنسجة . فإذا أزيل عضو معين من الجسم وحفظ هذا العضو علي درجة حرارة الجسم مع وضعه رطبا في محلول فسيولوجي مناسب فإن هذا العضو يظل حيا ويتم فيه التفاعلات الكيميائية بنفس الطريقة التي تتم طبيعيا في جسم الحيوان الكامل . فإذا تم تشبع المحلول بالمادة تحت الدراسة خلال الأوعية الدموية لهذا العضو المفصول فإنه يمكن إختبار السوائل النافذة من حيث نواتج الهدم الوسطية .

وفي حالة الأنسجة فإنه عادة ما يتم قطع شرائح رفيعة جدا من النسيج بسمك عدد قليل من الخلايا ثم يتم تحضين تلك الشرائح بالمادة تحت الدراسة . ويمكن بنفس الطريقة تحضين المادة تحت الدراسة مع جزء من النسيج المتجانس Homogenate وبذا يمكن تعيين نواتج التحلل وتقديرها في الخليط المحضن . ولطريقة الشرائح ميزة إمكانية الإحتفاظ بالترتيب الفضائي أو الحيزي Spatial arrangement للإنزيمات ومكونات الخلية الأخري . غير أنه في حالة إستخدام النسيج المفروم أو المتجانس فإن الخلية تكون قد تم تكسيرها وبذا تتلف أو يضيع الترتيب المكاني وبذا لا يستطيع هذا النسيج المتجانس من القيام بالتفاعلات المطلوب تحديدها ودراستها في العضو الكامل أو في شرائح الأنسجة .

ومن الصعب الإحتفاظ بالأعضاء المفصولة حية لوقت قصر أو طال بينما يمثل النسيج المتجانس (المفروم) الخلايا الميتة أو المحطمة أو المتكسرة . ويمكن إجراء العديد من التجارب التمثيلية بإستعمال طريقة مزارع الأنسجة Tissue culture والتي عن طريقها يمكن الإبقاء علي الخلايا حية إلي ما لا نهاية . بالإضافة إلي إمكانية إنقسام تلك الخلايا ونموها تحت ظروف خاصة .

وتستخدم عدد من الطرق الجراحية لإختبار التمثيل الغذائي الوسيط والتي يمكن عن طريقها معرفة بعض الشيئ عن الجزء من التمثيل الغذائي الوسيط الذي تلعبه الأعضاء بإستخدام طرق إزالة العضو أو التدخل في إمداده الدموي . ولقد تمكن العالم

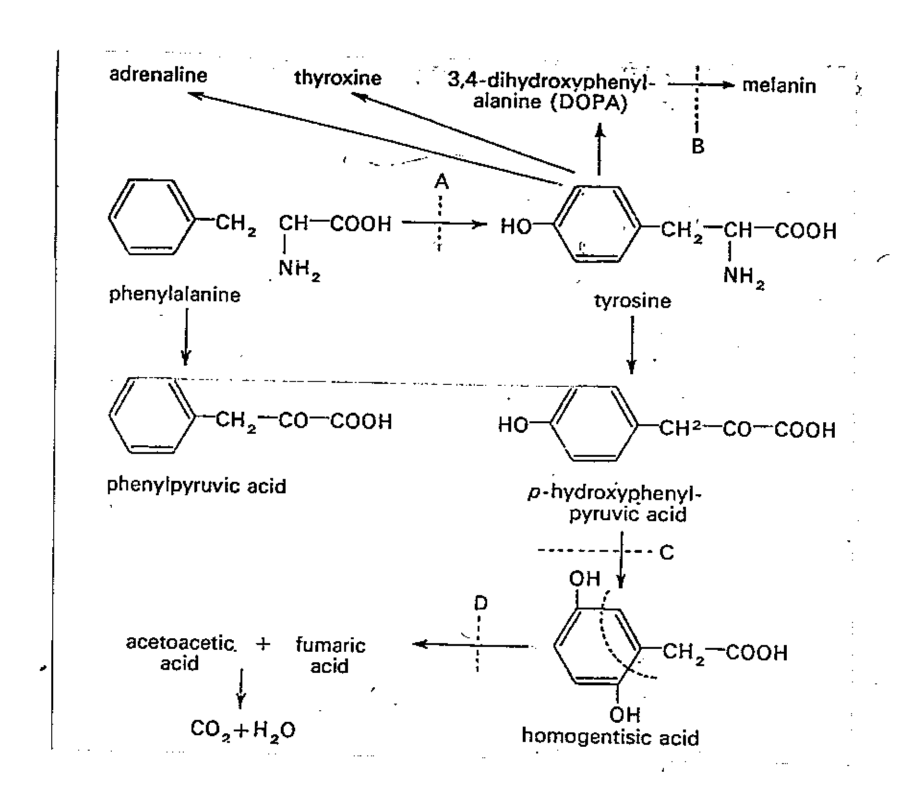
London وتلاميذه في لينجراد من إبتكار تقنية التفميم الوعائي Angiostomy بإدخال إنبوبة رفيعة Cannulae تؤدي إلي الأوعية الدموية حيث يمكن سحب الدم أو المادة المحقونة في أي وقت . ولقد أمكن للكلاب ذوي الكانيولا في الأوردة الكبدية والكلوية والبابية من الحياة بشكل طبيعي لعدة أشهر . وعند توصيل الوريد الكبدي البابي Portal vein بالوريد الأجوف الخلفي Inferor vena cava لعمل دورة قصيرة في الكبد حتي يتدفق الدم الوريدي من الأمعاء الدقيقة مباشرة إلي الوريد الأجوف الخلفي . وبذا يصبح من الممكن إختبار الدور الذي يلعبه الكبد في التمثيل الغذائي للعديد من المواد . ويمكن عمل بعض القياسات علي التمثيل الغذائي بواسطة إستئصال الكبد Hepatectomy فلقد وجد أنه خلال المدة القصيرة التي يظل الحيوان خلاله حيا يتوقف تكوين اليوريا . وعليه يستنتج أن الكبد هو مكان تكوين اليوريا في الحيوان .

وتتدخل بعض العقاير في عمليات التمثيل الغذائي . فيؤدي رابع كلوريد الكربون Carbon tetrachloride والكلوروفورم أو الفوسفور إلي تلف خلايا الكبد . ولقد تجمعت العديد من المعلومات الخاصة بالتمثيل الغذائي الوسيط للكربوهيدرات عن طريق إستخدام الجلوكوزيد Glucoside المسمي بالفلوروزين Phlorizin السام للأنيبيات الكلوية Renal tubules وبذا يمنع إعادة إمتصاص الجلوكوز . ويسبب إفراز الجلوكوز في بول الكلاب المعاملة بالفلوروزين تمثيل الحمض الأميني عند حقنه بنفس طريقة تمثيل الجلوكوز بعد نزع مجموعة الأمين من الحمض.

وقد تعطي تغذية الحيوان علي عليقة خالية من المادة تحت الدراسة معلومات مفيدة عن دور هذه المادة في عمليات التمثيل الغذائي خاصة إذا كانت من العناصر الغذائية الأساسية. وعليه ينخفض محتوي الدم والأنسجة من نيوكلوتيدات النيكوتيناميد Nicotinamide nucleotides إذا كانت العليقة خالية من حمض النيكوتينيك Nicotinic acid

وقد تمدنا الإصابة ببعض الأمراض بمعلومات عن التمثيل الغذائي الوسيط . فمثلا أعطت التجارب علي مرضي البول السكري Diabetes mellitus الكثير من المعلومات عن التمثيل الغذائي للكربوهيدرات . ويتمتع حدوث الإضطراب الوراثي في التمثيل الغذائي والمعروف بالأخطاء التمثيل الفطرية Inborn error of metabolism

كما سماها العالم Garrod بالإهتمام رغم ندرة حدوثه حيث أنها توضح كيف أن الأخطاء الوراثية قد تؤثر على عمليات التمثيل الغذائي . فيتم تنظيم كل إنزيم في الخلية بواسطة عامل وراثي (جين) الذي هو في حقيقة الأمر قطعة من الـ DNA في النواة . فعلي سبيل المثال لا تتكون النواتج التمثيلية C و D وتتراكم المواد A و B في الأنسجة وربما يتم إفرازها في البول عند حدوث نقص أو غياب للجين الذي ينظم الإنزيم E_2 في الشكل السابق وذلك لوجود شذوذ وراثي . ويوجد إربعة أنواع من الأخطاء التمثيل الفطرية Inborn error of metabolism ترتبط كل منها إما بغياب أو إنخفاض ملحوظ في إنزيم خاصة بالتمثيل الغذائي للفينايل ألانين أوالتيروزين . والتي يمكن تلخيصها في التفاعلات الموضحة في الشكل التالي الذي يوضح مسارات تمثيل الفينايل الانين Phenylalanine والتيروزين Tyrosine :



ويلاحظ :

١) توقف التفاعل عند النقطة A يرجع إلي غياب جين خاص مما يؤدي إلـــي عـــدم إمكانية تخليق الإنزيم الذي يحول الفينايل ألانين إلي التيروزين وبذا يتراكم الفينايــل ألانين مسببا أعراض الـــ Phenylketonuria

٢) أما غياب الإنزيم الذي يحول مركب 2,3 – dehydroxyphenyl-alanine (DOPA) إلي صبغة الميلانين Melanin عند النقطة B وبالتالي تغيب هذه الصبغة وهـــو مـــا يحدث في في اعداء الشمس أو الألبينو Albinism .

٣) ويسبب غياب الإنزيم الذي يحول مركب ال *p* – hydroxyphenyl – pyrovic acid إلـــي حامض الـــ Homogentisic acid عند النقطة C إلي ظهور أعراض الـــ Tyrosinosis

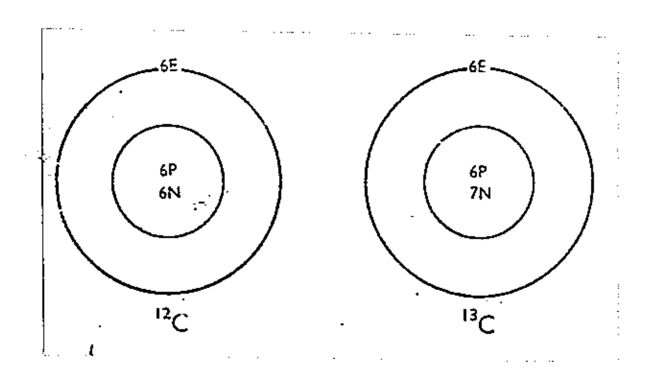
٤) أما غياب الإنزيم Homgentisate oxygenase الذي يحول حامض الـــ Homogentisic acid عند النقطة D إلي حمض الفيوماريك Fumaric acid وحمض الـــ Acetoacetic acid إلي ظهور حمض الـــ Homogentisic acid في البول Alkaptonuria

وبعد هضم وإمتصاص مكونات الغذاء من بروتينات ودهـــون وكربوهيـــدرات تنضم نواتج الهدم إلي نفس المركبات المشابهة لها في الجسم فيمـــا يســـمي بـــالحوض التمثيلي Metabolic pool ولا تستطيع أي من الطرق السابق ذكرها مـــن المســـاعدة علي تتبع المصير التمثلي Metabolic fate لمجموعة معينة من المواد التي تم تغذيـــة الحيوان عليها أو التي تم إدخالها في جسمه . وهناك بعض المواد المحددة label التـــي يمكنها الإلتصاق بجزيئات المادة بطريقة تتيح تمييز المواد التي قد تنتج عنهـــا . وفـــي أولي المحاولات في هذا الصدد تـــم إدخـــال مـــا يســـمي لافتـــة signpostأو دلالـــة Markerداخل المادة المراد تعيينها . فلقد وضع Knoop مثلا مجموعة فينايـــل داخـــل جزيئات الحمض الدهني . ولما كان من الصعب علي الجسم أن يكسر حلقـــة البنـــزين فإننا نستطيع أن نحصل علي معلومات عن أكسدة الحمض الـــدهني . ويمكـــن تمييـــز بعض المواد عن طريق إدخال ذرات بروم أو يود داخل جزيئاتها . غير أن كل هـــذه الدلائل محدودة الإستعمال ويمكن الإعتراض علي عملية إدخالها كونها تعطل الصفات الطبيعية والكيميائية أو الفسيولوجية لهذه المواد . وعموما يجب ألا تكون العلامة ســـببا

في التأثير الصفات الطبيعية أو الكيميائية للمادة تحت الدراسة .
وتمثل النظائر المشعة وسيلة تقترب من الكمال . غير أنه يجب عدم المبالغة في أهمية إستخدام النظائر المشعة كعلامات أو في التقدم الذي تم إحرازه بإستخدام هذه التقنية . ويمكن إستخدام طريقة النظائر المشعة Isotopes بالطبع علي الحيوان الكامل أو علي شرائح النسيج أو علي قطه من الأنسجة .

إستخدام النظائر Isotopes في تجارب تحديد مسارات التمثيل :

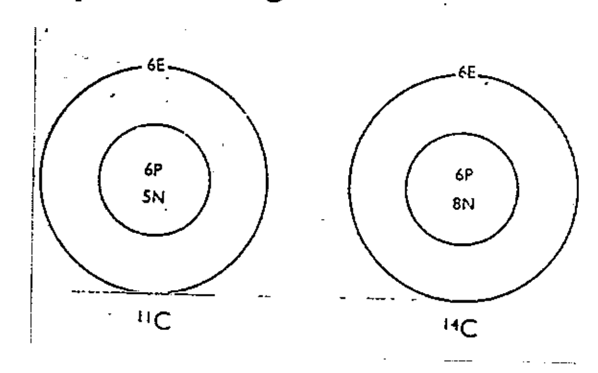
قد توجد مواد لها نفس العدد الذري Atomic number وبالتالي متساوية في مقدار شحنة النواة Nuclear charge علي هيئة نظائر Isotopes تختلف فيما بينها في الوزن الذري Atomic weight . وحيث تتساوي شحنة النواة بين هذه النظائر فإن عدد الإلكترونات الدوارة يجب أن يكون متساويا أيضا . وكما هو معروف فإن الصفات الكيميائية للمواد يعتمد علي عدد الإلكترونات الدوارة . وعلية تتطابق النظائر من نفس العنصر كيميائيا غير أنها أنها تميز بطرق طبيعية .
ويمكن تقسيم النظائر إلي نوعين :
١) النظائر الثابتة Stable isotopes ويمثلها في حالة عنصر الكربون النظائر ^{12}C و ^{13}C نوضح تركيبها فيما يلي :



ويتضح من الرسم أن لنظير الكربون ^{12}C نواة تحتوي علي ٦ بروتونات Protonns (P) و ٦ نيوترونات Neutrons (N) وقشرة خارجية تحتوي علي ٦

إلكترونات (E) Electrons . أما نظير الكربون ^{13}C فتحتوي نواته علي ٦ بروتونات و٧ نيوترونات وقشرة خارجية تحتوي علي ٦ إلكترونات دوارة Planetary electrons غير أن وزنهما الذري مختلف حيث يبلغ ٦ + ٦ = ١٢ في النظير ^{12}C و ٦ + ٧ = ١٣ في النظير ^{13}C ويكون الترتيب الذري Atomic arrangement لهذين النظيرين ثابتا حيث لا تظهر الذرات إي ميل للتحلل أو التفكك Disintegration .

٢) النظائر ذات النشاط الإشعاعي Radioactive Isotopes ويمثلها في حالة عنصر الكربون النظائر ^{11}C و ^{14}C نوضح تركيبها فيما يلي :



ويتضح من الرسم أن لنظير الكربون ^{11}C نواة تحتوي علي ٦ بروتونات Protonns (P) و ٥ نيوترونات (N) Neutrons وقشرة خارجية تحتوي علي ٦ إلكترونات (E) Electrons . أما نظير الكربون ^{14}C فتحتوي نواته علي ٦ بروتونات و٨ نيوترونات وقشرة خارجية تحتوي علي ٦ إلكترونات دوارة Planetary electrons ويبلغ وزنهما الذري ٦ + ٥ = ١١ في النظير ^{11}C و ٦ + ٨ = ١٤ في النظير ^{14}C ويكون الترتيب الذري Atomic arrangement لهذين النظيرين غير ثابت حيث تميل هذه الذرات للتحلل أو التفكك Disintegration باعثة جزيئات ألفا α-Particles وجزيئات بيتا β - Particles (إلكترونات Electrons) أو إشعاع من نوع جاما γ- Radiation .

وليس لإنبعاث جزيئات ألفا α-Particles أهمية في الإستخدامات البيولوجية . بينما لجزيئات بيتا β - Particles النقية المنبعثة من ^{32}P و ^{14}C و ^{3}H إستخدامات شائعة

في البيولوجيا والطب . كذلك فلإنبعاثات بيتا وجاما (β and γ - emitters) المتكونة من ^{131}I نفس الأهمية .

وتختلف النظائر المشعة في معدلات تحطيمها أو تلفها . علي أن معدل تلفها في كل الحالات يكون أسي exponential ويشار إلي معدل تحلل النظائر المشعة بالإصطلاح فترة نصف العمر (Half –life period) وهو الوقت اللازم لإختفاء نصف كمية النظير المشع . وعلي سبيل المثال تبلغ فترة نصف العمر للـــ ^{32}P ١٤,٣ يوم ويعني هذا أنه بعد ١٤,٣ يوم يبقي نصف كمية الفسوسفور المشع موجودا وبعد ٢٨,٦ يوم تبقي ربع الكمية وبعد ٥٧,٢ يوم تبقي ثمن الكمية موجود ... وهكذا . وتختلف طول فترة نصف العمر للنظائر المشعة بشكل كبير فبعضها يتحطم سريعا بحيث تصبح غير ذات فائدة في الدراسات البيوكيميائية . وتتراوح فترة نصف العمر من ٢٠ دقيقة للنظير ^{11}C إلي حوالي ٥٦٠٠ سنة للنظير ^{14}C .

وعلي الرغم من إختلاف تقنيات قياس النظائر الثابتة والنظائر المشعة إلا أنها تتشابه فيما بينها في أساس إستخدامها كعلامات بيوكيميائية . ويجدر بنا أن ننوه إلي أنه من الضروري أن يكون لدينا عينة من المادة تحت الدراسة يكون بها نسبة كبيرة من أحد عناصرها علي صورة نظير مشع . فمثلا يمكن إستخدام الجلوكوز الذي يستبدل فيه ذرة الكربون ذات الوزن الذري ١٢ بذرات الكربون المشع ذات الوزن الذري ١٤ . حيث تسلك هذه العينة من الناحية الكيميائية وبالتالي من الناحية التمثيلية نفس مسلك الجلوكوز العادي تماما . فإذا تم تغذية الحيوان علي هذا الجلوكوز المشع أو إستعمل في تجارب شرائح الأنسجة فإنه يسلك نفس مسلك الجلوكوز العادي في التفاعلات التمثيلية. وعليه يمكن عزل المواد الموجودة في النسيج وإختبار وجود ^{14}C . وعندئذ يمكننا القول بشكل واضح ومحدد أن تلك المواد المحتوية علي ^{14}C يجب أن تكون نتجة من تفاعلات الجلوكوز المشعع . بينما لا يمكن أن تكون تلك المواد التي لا تحتوي علي ^{14}C ناتجة عن الجلوكوز المشعع بنفس الدرجة . ويمكن بواسطة تقدير كمية عنصر الكربون ^{14}C تقديرا دقيقا في المركبات المختلفة إستخلاص الكثير من المعلومات عن معدلات تكوين تلك المركبات المختلفة الناتجة عن الجلوكوز المشعع . وفي بعض

الأحيان يمكن تحديد الخطوات التي حدثت عند تخليقها .

وتتكون النظائر المشعة المستعملة كعلامات من عناصـر لا توجـد طبيعيـا وبالتالي فإنها تظهر في النظام البيولوجي فقط عند إدخالها تجريبيا . ومن جهة أخـري توجد النظائر الثابتة في جميع المركبات . وعليه يكون الكربون الموجود فـي الطبيعـة خليط من نظائره الثابتة وهي ^{12}C و ^{13}C . وفي الطبيعة توجد ٩٩ ذرة كربون ^{12}C لكل ذرة كربون ^{13}C وعليه فيكون متوسط الوزن الذري أقرب إلي الرقم ١٢ منه إلي الـرقم ١٣ حيث يصل قيمته في الحقيقة ١٢,٠١ . ولعلة من الضروري الإشارة إلي أن نسبة ^{12}C : ^{13}C تكون ثابتة في كل المركبات الكربونية الموجودة فـي الطبيعـة . وبـنفس الطريقة يكون نسبة النيتروجين في الطبيعة سواء الحر منه والمـرتبط فـي مركبـات كيميائية هي ٩٩,٦٢% ^{14}N : ٠,٣٨ % ^{15}N ويطلق علي الأخير عـادة النيتـروجين التقيل Heavy nitrogen ويتكون الإيدروجين من ٩٩,٨٨% ^{1}H و٠,٠٢ ^{2}H ويسـمي الـ ^{2}H الإيدروجين التقيل Deuterium or Heavy hydrogen وقد يعطي الرمز D في بعض الأحيان .

وإذا أريد إستخدام النظير الثابت Stable Isotope كعلامة يمكن تتبعهـا Tracer فإنه من الضروري أولا تحضير مادة البداية Starting material بحيث تحتـوي علـي النظير المراد إستخدامه بوفرة أكثر من نسبته الموجودة في الطبيعة . فمثلا قد يحتـوي حمض أميني ما ــ يراد إسـتخدامه ــ علـي ٦٠% بـدلا مـن ٠,٣٨ % مـن ذرات النيتروجين التقيل فإذا تم حقن هذا الحمض داخل حيوان ما فإذا تم تحليل الأنسجة ووجد بها نسبة من النيتروجين التقيل أعلي من نسبته في الطبيعة فيكون ذلك دليلا علي أنه تم إستخدام الحمض الأميني المحتوي علي النيتروجين التقيل في تكوين مواد داخل الأنسجة وعليه فأي مركب يحتوي علي أكثر من ٠,٣٨ % من الـــ ^{15}N يكـون بـالقطع تـم الحصول علي هذا النيتروجين التقيل من الحمض الأميني المستخدم كعلامة .

وفي التجارب التي أجريت علي الإيدروجين التقيل الـ ^{2}H كعلامة فإنه من الممكن حرق المركب وتقدير تركيز النيتروجين التقيل بواسطة قياس الكثافة density أو قياس دليل الإنكسار refractive index للماء المتكون غير أن قياس كل النظائر الأخري

يحتاج إلي إستخدام المطياف الضوئي الكتلي Mass spectrometer ويعتمد أساس هذا التقدير علي إنحراف Deflected الجسيمات المختلفة الكتلة والمحتوية علي نفس الشحنات الكهربائية بدرجات مختلفة عند مرورها من خلال مجال مغناطيسي . غير أنه من الصعب تقدير النظائر الثابتة بهذه الطريقة وعليه فإنها نادرا ما تستعمل الآن .

وتبعث النظائر المشعة إشعاعا بصفة دائمة والذي يقدر عن طريق تقدير التأثيرات التي يمكن أن تحدثها تلك الإشعاعات . ولعل عداد جيجر *Geuger counter* هوأحسن جهاز يستخدم لتقدير النشاط الإشعاعي . ويحدث الإشعاع الداخل إلي هذا العداد تأين جزيئات الغاز الذي يحتويه وتتجذب الأيونات السالبة تجاه القطب الموجب الشحنة Positively charged anode . فإذا كان الفولت علي القطب عاليا بدرجة كافية (حوالي ١٠٠٠ فولت) يسرع الأيونات الموجبة تجاه القطب الذي يصطدم به جزيئات أخري من الغاز في الطريق . وبهذه الطريقة تنتج أيونات أكثر . وتكون النتيجة النهائية تفريغ أعداد كبيرة من الجسيمات السالبة علي الأنود محدثة إنخفاض مؤقت في فرق الجهد الذي يمر علي أداة تسجيل كنبضة . وبحساب عدد النبضات الناتجة في وقت معين وبواسطة كمية معلومة من المركب الذي تم إختباره يمكن إستخراج النشاط النوعي Specific activity للمادة . ويعتبر هذا القياس حقيقي للنسبة المؤية للعنصر الموجود في حالة مشعة وعليه ففي حالة المركب المرقم بالفوسفور ^{32}P يمكن إستخراج النشاط النوعي بالمعادلة الأتية :

$$\text{النشاط النوعي} = \frac{\text{كمية الفوسفور } ^{32}P}{\text{كمية الفوسفور } ^{31}P + \text{كمية الفوسفور } ^{32}P}$$

ويمثل البسط عادة كعدد النبضات المسجلة في وحدة الزمن وعادة ما يوصف علي أنه كمية التفكك في الدقيقة disintegration per minute بينما يتم الحصول علي المقام بواسطة التحليل الكيميائي الياسي للفوسفور . ويعبر عنه بالـ μg أو mg أو mol أو mmol وعليه يمكن إيجاد النشاط النوعي للمركب كعدد من التفكك لكل دقيقة / ١٠٠ μg من الفوسفور أي (d.p.m./ 100μgP) أوعلي صورة مقدار التفكك في الدقيقة لكل ميكرومول من الفوسفور (d.p.m./ 100μgmolP) .

ولا يعتبر عداد جيجر التقليدي Conventional Geiger counter مقياس كفء في حالة الإشعاع منخفض الطاقة Low energy radiation للـ ^{14}C والـ ^{35}S والـ ^{3}H وغيرها من النظائر شائعة الإستخدام كعلامات في الدراسات البيولوجية . ويوجد أنواع مختلفة من الأجهزة تستخدم في حالة هذه النظائر . ويعتبر عداد الومضات Scinitillation counter أو مطياف الومضات الطيفي Scinitillation spectrometer الأكثر إستعمالا .

وتحدث بعض المواد ــ المعروفة بالفوسفوريات phosphors ــ تفاعل وميضي Scinitillation reaction عند قذفها Bambared بالإشعاع . ويوجد نوعين من عدادات الوميض . يستخدم الأول في حالة النظائر ذات الإشعاع جاما . وفيه يسمح للإشعاع بضرب Strike كريستال من نوع خاص مثل كريستال يوديد الصوديوم Sodium iodide المنشط بالثاليوم Thallium وينتج هذا الكريستال ومضات من الضوء يمكن تعيينها بواسطة أنبوبة ضوئية متعددة photomultiplier tube أما النوع الثاني فيستعمل في عد وميض السائل Liquid Scinitillation counting ويستعمل بطريقة شائعة لقياس ^{14}C ونظائر الإيدروجين المشعة ^{3}H وفي هذه الطريقة يذاب المركب المراد تحليله في مذيب مناسب مع مركب فوسفوري عضوي Organic phosphor قابل للذوبات فيحدث تفاعلات وميضية .

ويعتمد الكشف عن النظائر المشعة بطريقة التصوير الإشعاعي الذاتي Autoradiography علي قابلية الإشعاع المنبعث علي تسويد Blacken المستحلب التصويري Photographic emulsion . فمثلا بعد فصل مخلوط المواد علي ورق الفصل الكهربي Paper chromatography فإذا رغبنا معرفة أي من النقط علي ورقة الفصل الكهربي له نشاط إشعاعي نضع ورقة الفصل chromatogram ملتصقة تماما مع قطعة من فيلم أشعة X مثلا وتركها في الظلام لوقت مناسب . وبعد إنتهاء عملية الإظهار نحصل علي صورة إشعاع ذاتي Autoradiogram حيث تشير المساحات السوداء إلي موقع النقط ذات النشاط الإشعاعي . كما تعطي كثافة اللون الإسود فكرة عن كمية النشاط الإشعاعي الموجود .

ويمكن تطبيق هذه الطريقة علي قطاعات الأنسجة . فإذا وضعت القطاعات الخلوية Histological sections ملتصقة بفيلم تصويري فإن يحدث إسوداد لمواقع متوافقة مع مواقع المواد ذات النشاط الإشعاعي في الخلايا . فإذا تم فحص الصورة الإشعاعية الذاتية بالميكروسكوب وقورنت بالقطاعات الخلوية المصبوغة تقليديا لنفس النسيج فإنه يصبح من الممكن إكتشاف الخلايا التي تحتوي علي مركبات مرقمة إشعاعيا .

وقد يكون من الممكن تعيين مركبات معينة داخل الخلية بهذه الطريقة . غير أن التحليل المتحصل عليه يكون محدودا نظرا لميل الإشعاع من إختراق المستحلب (الطبقة الحساسة) الموجودة علي الفيلم التصويري وبالتالي يحدث درجة عالية من التكبير لبعض النقط المندمجة .

وعند مناقشاتنا لإستخدام النظائر الكاشفة Isotopic tracers فإننا إفترضنا وجود عنصر مرقم Labelled واحد في جزئ المركب تحت الدراسة . ولكن قد يشارك أكثر من عنصر مرقم في نفس الجزئ حيث يمكن إستخدام زوج من المرقمات بالنظائر الثابتة ويعتبر عداد الوميض في السائل من الوسائل الممتازة لتقدير أنشطة نوعين من النظائر المشعة في مادة كيماوية واحدة .

وتبني فوائد ومميزات طريقة مرقمات النظائر ــ كما قلنا ــ علي إفتراض سلوك المركب المرقم كيماويا وفسيولوجيا بطريقة مماثلة للمركب الطبيعي الغير مرقم وهذا الإفتراض حقيقي عدا في حالة المركبات ذات الوزن الجزيئي المنخفض وعلي الأخص الماء المرقم بالــ ^{2}H (Deuterium D) و ^{3}H (Tritium T) ويزيد هذا الترقيم الوزن الجزيئي من ١٨ في الماء الطبيعي إلي ٢٠ في D_2O ٢٢ في T_2O ويعوق التغيير في الكثافة النوعية معدل إنتقال الماء عبر الأغشية الخلوية ومعدلات التفاعلات التي تشارك فيها . غير أن ذلك يعد من الحالات الإستثنائية .

الإنزيمـــات Enzymes

مقدمـــــــة :

إن الآلاف من التحولات الكيميائية التي تتم بصفة مستمرة في جسم الكائن الحي ما كان من الممكن حدوثها دون الإنزيمات التي تعتبر أهم أدوات الخلية الحية بل هي الأداة الوحيدة لتحفيز تلك التفاعلات التحويلية التي تتم في وسط يتمتع بالثبات الذاتي والذي يميز البيئة الداخلية (سوائل الجسم المختلفة) فمن المعروف أنه لأجل إحداث تفاعلات التحليل المائي او أكسدة الكثير من المواد مثل الدهون والسكريات والبروتينات في المعمل (أي خارج جسم الكائن الحي) فإننا نلجأ إلي إستخدام أحماض وقواعد قوية أو عوامل مؤكسدة مع درجات حرارة عالية وكلها عوامل لا تتوافق أو تناسب الأنشطة الحيوية لأنها لا تساعد علي بقاء العناصر الحية في خلايا الكائن الحي . غير أن للخلايا القدرة علي القيام بمثل هذه التفاعلات أو التحولات تحت ظروف متعادلة نسبيا من الثبات الذاتي لمكونات سوائل الخلية والظروف الخلوية من ثبات درجة الحرارة والحموضة (PH) وفي التوقيت المناسب وبسرعة كبيرة لكي يتم الوفاء بإحتياجات الخلايا من المواد التي تعينها علي تحقيق أنشطتها الحيوية المختلفة ويتحقق ذلك كله بمساعدة الإنزيمات والتي تعتبر المحفز الأساسي بل والوحيد لإتمام التفاعلات في جسم الكائن الحي (مختلف التفاعلات الحيوية) .

وعليه فالإنزيمات عبارة عن محفزات عضوية Organic catalysts يتم تكوينها أو تخليقها داخل خلايا الكائن الحي وهي إما أن توجد علي صورة غروية أو ذائبة وتمتاز بنشاط وتخصص عالي وقابلة للتأثر بكل من درجة الحموضة (PH) ودرجة الحرارة وباقي التغيرات البيئية .

مما تقدم يمكن أن نقرر أن عمل الإنزيمات هو عمل تحفيزي : فالمحفزات هي عبارة عن مواد تعدل سرعة التفاعلات الكيميائية دون أن يعتريها هي أي تغيرات تركيبية دائمة . ويشير هذا التعريف بأن المحفزات لا تحدث التفاعلات الكيميائية بل تزيد فقط من سرعة التفاعلات التي تكون قد بدأت بالفعل ولكن بمعدل منخفض جدا. فمثلا يحدث لمركب بيروكسيد الإدروجين Hydrogen peroxide تحليل بطيئ جدا عند درجة حرارة الغرفة مع تكوين ماء وأكسوجين . ولكن إضافة ذرات دقيقة من البلاتين أو

إنزيم خاص يسمي catalase يزيد بشكل كبير من معدل التحلل . وعليه تعمل المحفزات في العديد من التفاعلات التي لا تظهر أي علامات علي حدوثها في غياب تلك المحفزات . وقد يفترض في هذه الحالات أن التفاعل يتم في الحقيقة ولكن بمعدل شديد البطء . ومن الوجهة العملية يقال أن المحفزات أو الإنزيمات تبدئ التفاعل .

وبصفة عامة يمكن القول بأن ***الإنزيمات هي مركبات بروتينية ذات أوزان جزيئية عالية جدا تقوم خلايا الكائنات الحية بتخليقها تحت التنظيم الدقيق للجهاز الوراثي بتنبيه من الجهاز العصبي لتعمل علي تحفيز التفاعلات البيوكيميائية في أوقات الحاجة إلي تلك التفاعلات .*** وللإنزيمات القدرة علي تحفيز التفاعل مستقلة عن الخلايا التي تفرزها مع تميزها بخاصية التخصص الشديد أي أن لكل إنزيم القدرة علي تحفيز تفاعل واحد فقط . وعادة ما يشتق إسم الإنزيم من إسم المادة التي يؤثر عليها مع إضافة الحروف (ase) في نهاية الإسم فيسمي الإنزيم الذي يحفز تحلل سكر المالتوز تحليلا مائيا بإنزيم المالتيزMaltase . وقد يشتق إسم الإنزيم من طبيعة التفاعل الذي يقوم بتحفيزه فإذا كان التفاعل المحفز تفاعل أكسدة (oxidation) يسمي الإنزيم في هذه الحالة بإنزيم الـــ oxidase وقد يقرن بإسم المادة التي يقوم بتحفيز أكسدتها فمثلا يسمي الإنزيم الذي يحفز تفاعل أكسدة حمض الأسكوربيكAscorbic oxidase ويسمي الإنزيم الذي يحفز تفاعل نقل مجموعة الأمين بإنزيم Transaminase وقد لا يكون لإسم الإنزيم أي إشارة لإسم المادة التي يؤثر عليها أو التفاعل الذي يقوم بتحفيزه بل يعطي إسم خاص كما هو الحال في إنزيمات الببسين Pepsin والتربسين Trepsine وهي من الإنزيمات المحللة للبروتين تحليلا مائيا

وتوجد الإنزيمات في الخلايا الحية علي هيئة بروتينات ذائبة وهي تمثل كل البروتينات الذائبة التي يمكن إستخراجها من الخلايا الحية . علي أن الكمية النسبية الموجودة من كل إنزيم تمثل مقدارا بسيطا حيث تتراوح الكمية الموجودة من كل إنزيم من ١ر : ١ %من مجموع المحتوي البروتيني الكلي في الخلية .والإنزيمات عوامل شديدة النشاط وهي عموما سريعة المفعول إذ يكفي مقادير قليلة منها لتحفيز التفاعل بكفاءة عالية إذ قد يمكن لجزئ واحد من الإنزيم أن يحول ٤٠٠ جزئ من

المادة المتفاعلة substrate في الثانية الواحدة عند درجة حرارة الجسم . غير أن للإنزيمات ظروف معينة تكون عندها ثابتة تقريبا ومتوافقة مع حالة الثبات الذاتي للخلايا الحية حيث يبطؤ مفعولها أو يكاد ينعدم إذا تغيرت تلك الظروف . كما أن للإنزيمات القدرة علي تحفيز تفاعلات لا يكون من المتاح حدوثها بالتفاعلات الكيميائية العادية

ويتلخص عمل الإنزيم في إتحاده مع المادة المستهدفة (المادة المتفاعلة الخاصة به specific substrate) حيث تصبح عندئذ نشطة قابلة للتحول إلي نواتج التفاعل المفروض تكوينها بفعل هذا الإنزيم . ويكون إتحاد الإنزيم مع المادة المتفاعلة إتحادا من نوع خاص يتميز بضعفه وإنتهائه بعد ظهور ناتج التفاعل للمادة المتفاعلة عندئذ يصبح الإنزيم في حالة حرة نشطة قادر علي التفاعل مع جزئ ثاني من المادة المتفاعلة ... وهكذا .

ويتخصص كل إنزيم في تحفيز نوع خاص من التفاعل بل وعلي مادة خاصة به ولا يتفاعل مع أي مادة أخري حتي ولو كانت شديدة الشبه بمادة التفاعل من الناحية الكيميائية أو الطبيعية .

وللإنزيمات القدرة علي التعاون معا بطريقة تخصصية في تحفيز بعض التفاعلات العكسية . أو القيام بتحفيز سلسلة من التفاعلات المتتابعة مؤدية إلي ناتج تفاعل نهائي كما هو الحال في تفاعلات التخليق الحيوي لكثير من المركبات بجسم الكائن الحي :

١) قد يتفاعل إنزيم ما (الإنزيم I) مع مادة معينة لتحويلها إلي ناتج تفاعل ليقوم إنزيم آخر (الإنزيم II) بالتفاعل معها حيث تصبح في هذه الحالة مادة تفاعل substrate للإنزيم II لتكوين مادة أخري تعتبر ناتج تفاعل نهائي . $A + I \prod B$ and $B + II \prod C$

فالمادة A هي مادة التفاعل للإنزيم I والمادة B رغم كونها ناتج تفاعل الإنزيم I إلا أنها تصبح مادة التفاعل للإنزيم II الذي ينتج ناتج تفاعل نهائي وهو المركب C .

ونلاحظ هذا التتابع التفاعلي في سلسلة التفاعلات التمثيلية في أجسام الكائنات الحية .

٢) وقد يشترك إنزيمان في تحفيز تفاعلين عكسيين كأن يقوم الإنزيم I بتفاعل أكسدة للمادة A لتكوين مادة B المؤكسدة بينما يقوم الإنزيم II بإختزال المادة B التي تم أكسدتها .

$$AH_2 + B + I \prod A + BH_2$$
$$BH_2 + C + II \prod B + CH_2$$

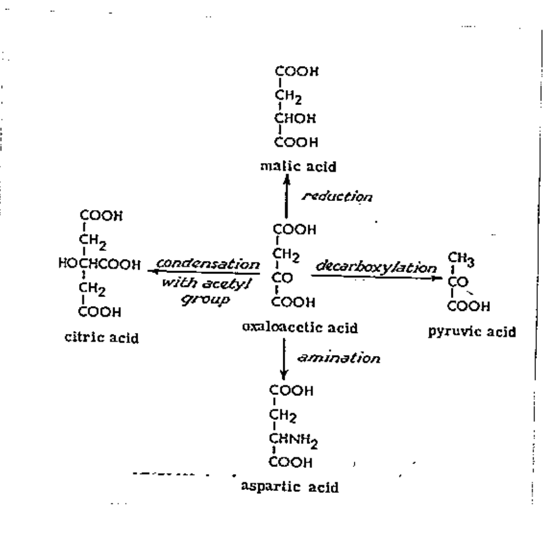
٣)وفي بعض الأحيان يتم نقل مجموعة الفوسفات P بين ثلاثة مركبات .

$$A\text{-}P + B \prod A + B\text{-}P$$
$$B\text{-}P + C \prod B + C\text{-}P$$

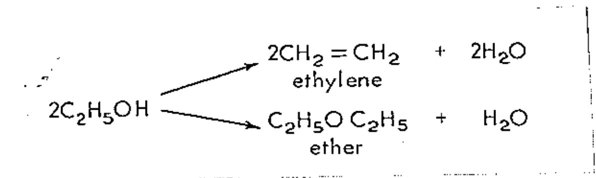
تخصص الإنزيمات

Specificity of enzimes

تتميز الإنزيمات دون غيرها من محفزات التفاعلات الكيميائية بكونها متخصصة . بمعني أن كل إنزيم يعمل علي تحفيز تفاعل واحد دون غيره من التفاعلات . ومن الأمثلة الواضحة علي ذلك أن حمض الأوكسالوخليك oxaloacetic الذي يعتبر أهم المواد الوسيطة في التمثيل الغذائي يمكن أن يختزل ليعطي حمض الماليك Malic acid أو ينزع منه مجموعة الكربوكسيل decarboxylation ليعطي حمض البيروفيك pyrovic acid أو يكتسب مجموعة أمين amination ليعطي حمض الإسبارتيك Aspartic acid أو يتكاثف مع مجموعة أسيتيل Condensation with acetyl group ليعطي حمض الستريك citric acid وهكذا . فكل تفاعل من هذه التفاعلات يتم تحفيزه بإنزيم خاص به دون غيره . كما يتضح من التفاعلات الآتية :



وهو علي عكس ما يتم بالنسبة للمحفزات الغير إنزيمية التي عادة ما تحول المواد المتفاعلة والتي تؤثر عليها إلي خليط من العديد من نواتج التفاعلات المختلفة كما يتضح من تفاعلات الإيثانول الذي يتم تحفيزه بواسطة حمض الكبريتيك . فهي إما أن تعطي إيثيلين ethylene أو إيثير ether حسب ظروف التفاعل كما يتضح من التفاعلات الآتية :



ونظرا إلي خاصية التخصص الإنزيمي من ناحية وإلي كون التفاعل يتم علي درجات حرارة منخفضة نسبيا (درجة حرارة الجسم) من ناحية أخري فإن الإنزيمات تحفز التفاعلات بحيث تعطي كميات أكبر من النواتج النهائية أكثر مما تعطيه المحفزات الغير إنزيمية . حيث أنه في حالة معظم التفاعلات العضوية التي تتم دون مساعدة الإنزيمات فإن جزء من المواد الداخلة في التفاعل تتحول إلي النواتج المرغوب فيها فقط ويفقد الجزء الباقي لدخوله في تفاعلات جانبية .

وعادة ما تشمل عملية التخليق العضوي تتابع العديد من التفاعلات يسبب كل منها بعض الفقد في مواد التفاعل . وقد يكون تراكم تأثير هذا الفقد من الكثرة بحيث تمثل النواتج النهائية للتفاعل نحو نصف أو ثلث المواد عند بدء التفاعل . وعلي النقيض فإن الإنزيمات الموجودة في النسيج العضلي عليها أن تحول الجلوكوز إلي حمض اللاكتيك بتتابع ــ دون حدوث فقد ــ مكون من ١١ تفاعل متتالي بكفاءة كلية قدرها ١٠٠% . وتنتج القوة والكفاءة الغير عادية للإنزيمات للكميات المتناهية في الصغر التي تتكون منها لتحفيز تحويل كمي سريع للمادة إلي نواتج عديدة من النواتج من خلال شبكة من التفاعلات . وهو ما سنقوم بتوضيحه عند الكلام عن تفاعلات التمثيل الغذائي في أجسام الكائنات الحية .

صــور أو أشكال التخصص الإنزيمي : يمكن توضيح صور أو أشكال التخصص الإنزيمي فيما يلي

أولا: التخصص الإنزيمي بالنسبة إلي التشابه الضوئي Stereochemical specificity

من المعروف أنه يوجد في تركيب بعض المركبات الهيدروكربونية ذرات كربون عديمة التناسق Asymmetric مما يسبب وجود نوعين من المركبات تختلف فيما بينها من ناحية التشابه الضوئي بحيث يكون الأول سالب (ـــ) Levo بينما يكون الثاني موجب (+) Dextro. وهناك من الإنزيمات ما هو متخصص في تحفيز

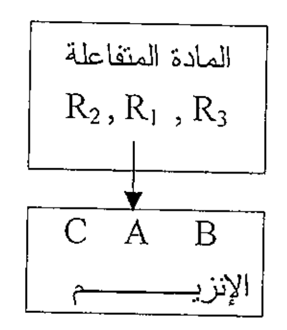
تفاعلات أي من هذين النوعين دون الآخر . فيعمل إنزيم الأرجينيز Argenase علي الـــ L - Argenine ويحوله إلي أورنيثين Ornthine ويوريا أي أن هذا الإنزيم متخصص في التأثير علي الأرجنين من النوع (L) دون النوع (D) .

$$\text{L - Argenine} \xrightarrow{\text{Argenase}} \text{Ornthine + Urea}$$

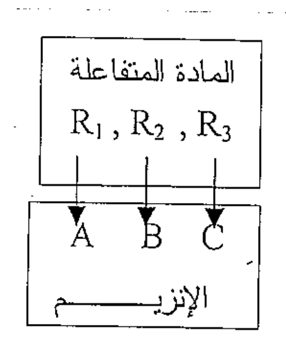
ويعمل إنزيم ديهيدروجينيز حمض اللاكتيك Lactic acid dehydrogenase علي الصورة (D) من الحمض وليس علي الصورة (L) منه .

$$\text{D -Lactic acid} \xrightarrow{\text{Lactic acid dehydrogenase}} \text{Pyrovic acid}$$

وكمحاولة لتوضيح وتفسير التخصص الإنزيمي بالنسبة للتشابه الضوئي وضع العالم Bergman نظريته التي سماها نظرية التشابه أو التطابق المتعدد Poly afinity Theory ولقد إفترضت هذه النظرية وجود ثلاثة نقط إتحاد بين الإنزيم والمادة المتفاعلة substrate وأعطاها الرموز R_1 , R_2 , R_3 بحيث يتم إتحاد كل نقطة من المادة مع نقطة متوافقة معها علي الإنزيم حيث ترتكز R_1 للمادة علي النقطة A علي الإنزيم و R_2 للمادة علي النقطة B علي الإنزيم و R_3 للمادة علي النقطة C علي الإنزيم وبذا إفترضت النظرية عدم قدرة النقط علي المادة الفعالة من أن ترتكز إلا علي النقطة المطابقة لها علي الإنزيم كما أوضحنا . فإذا غيرت إحدي هذه النقط الموجودة علي المادة مكانها فإن ترتيب نقط الإرتكاز الجديدة للمادة المتفاعلة لا تتوافق مع نقط الإرتكاز علي الإنزيم وبذا لا يتم الإتحاد المؤقت بين المادة المتفاعلة والإنزيم وبالتالي لا يتم التفاعل في هذه الحالة وهو ما يمكن توضيحة فيما يلي :



الوضع الغير متوافق



الوضع متوافق

ثانيا : التخصص الإنزيمي المتوقف علي وجود رابطة أو جزئ معين :

يتكون الكثير من المركبات نتيجة إتحاد جزيئات من مواد معينة تربطها رابطة من نوع خاص . فمثلا تتكون السكريات الثنائية من جزيئين من السكر الأحادي بينهما رابطة جليكوسيدية . وتتكون البروتينات من أحماض أمينية مرتبطة مع بعضها برابطة ببتيدية . أي أن بعض المركبات تحتوي علي جزيئين (A+B) مرتبطة مع بعضها برابطة من نوع خاص . وعليه فإننا نجد ثلاثة صور من التخصص الإنزيمي :

١) تخصص بالنسبة لنوع الرابطة .

٢) تخصص بالنسبة لنوع الرابطة مع حتمية وجود جزئ محدد من الجزيئينالمكونين للمركب

٣) تخصص بالنسبة لنوع الرابطة مع حتمية وجود كلا الجزيئين المكونين للمركب .

وسنتناول فيما يلي شرح هذه الصور الثلاثة :

١) **التخصص الإنزيمي بالنسبة لنوع الرابطة** : أي يعمل الإنزيم علي أي مركب مكون من أي جزيئين ترتبطهما رابطة معينة. فالتخصص الإنزيمي هنا يكون بالنسبة لنوع الرابطة فقط وهو تخصص منخفض Low specificity قليل الإنتشار .

٢)**تخصص بالنسبة لنوع الرابطة مع حتمية وجود جزئ واحد محدد من الجزيئين المكونين للمركب** : وهو التخصص الأكثر إنتشارا . فلكي يعمل الإنزيم في هذه الحالة يجب أن توجد رابطة معينة وجزئ معين دون الآخر . ومثال ذلك إنزيم المالتيز الموجود في الأمعاء الذي يتطلب تأثيره علي المادة وجود رابطة جليكوسيدية من النوع ألفا $\propto$ - glycoside bond بالإضافة إلي وجود جزئ من سكر الجلوكوز . وبذا يمكن أن يحلل سكر المالتوز لإحتوائه علي جزيئين من سكر الجلوكوز مرتبطة معا برابطة الفاجلوكوسيدية .كما يمكن أن يحلل ألفا جلوكوسيد الميثايل لإحتوائه علي جزئ جلوكوز وجزئ جلوكوسيد الميثايل مرتبطين برابطة ألفا جليكوسيدية .

maltose
glucose-α-glucoside

اما إذا وجد مركب يحتوي علي جزئ جلوكوز ورابطة β- glycoside bond فإنه في هذه الحالة لا يمكن لإنزيم المالتيز أن يؤثر عليها لإختلاف نوع الرابطة الجليكوسيدية بل يؤثر عليه إنزيم آخر هو إنزيم الإميوليز Emulase ويؤثر إنزيم التربسين علي أي مادة تحتوي علي رابطة ببتيدية وحمض أميني إما Lysine أو Argenine أما إذا كانت مجموعة الكربونيل Carbonyl group لغير حمض الليسين أو الأرجنين فإن هذا الإنزيم لا يحلل هذا النوع من البروتينات . أما إنزيم الكيموتربسين Chymotrypsin فيلزم لعمله رابطة ببتيدية مع وجود مجموعة الكربونيل من الحمض الأميني التيروزين أو الفينايل ألانين .

٣) **تخصص بالنسبة لنوع الرابطة مع حتمية وجود كلا الجزيئين المكونين للمركب** : وبذا يؤثر الإنزيم علي نوع واحد من المركبات . وهذا النوع من التخصص شائع الوجود . ومن الأمثلة علي ذلك إنزيم المالتيز Maltase الموجود في بذور الشعير الذي لا يؤثر إلا علي مركب به رابطة جليكوزيدية من النوع ألفا تربط جزيئين من سكر الجلوكوز في كل طرف من الرابطة ويطلق علي هذا النوع من التخصص بالتخصص التام أو المطلق Absolute specificity وإنزيم الأرجينيز Argenaseالذي يحلل حمض الأرجنين فقط دون غيره من المركبات المشتقة منه مثل الـــ Agmatine أو α - N methyl argenin إلي أورنيثين ويوريا . وإنزيم ديهيدروجينيز حمض السكسينيك Succinic acid dehydrogenase الذي يؤثر علي حمض السكسينيك فقط دون غيره من الأحماض القريبة منه في التركيب مثل حمض المالونيك .

وعليه يمكن تعريف التخصص الإنزيمي بأنه مقـياس التخصص التركيب Sructural specialization الذي يحتاجه الإنزيم في المادة المتفاعلة Substrate والذي قد يتجاوب مع الإنزيم إلي تخصص تركيبي في الإنزيم نفسه لكي يتم التفاعل والذي ينحصر في النقط التي يرتكز عليها الإنزيم علي المادة المتفاعلة كما سبق ذكره .

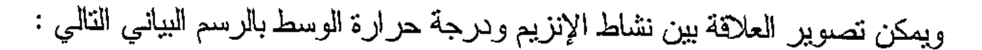
العوامل التي تؤثر علي نشاط الإنزيم :

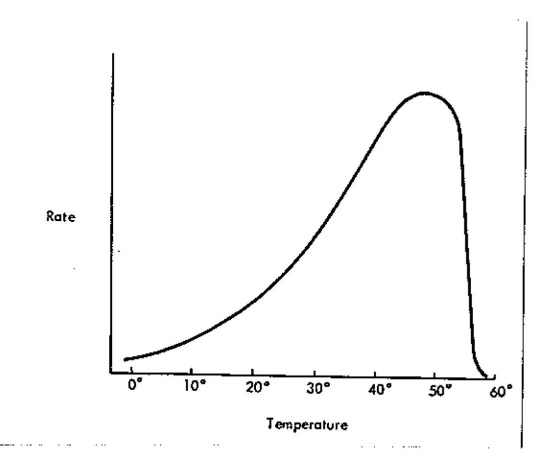
ليست الإنزيمات أقوي محفزات التفاعلات فحسب بل هي أكثر المحفزات تخصصا وأكثرها حساسية لظروف البيئة.حيث تتأثر الإنزيمات بصفة خاصة بدرجة الحرارة ودرجة الحموضة pH ووجود أو غياب بعض الأنيونات أو الكاتيونات الصغيرة. ولعل أهم العوامل المؤثرة علي النشاط الإنزيمي هي :

١) تأثير درجة الحرارة :

مع وجود بعض الإستثناءات – تزيد سرعة التفاعلات الكيميائية بإرتفاع درجة الحرارة. و يتضاعف معدل التفاعل تقريبا عند كل زيادة مقدارها ١٠ ° م في درجة الحرارة . وتنطبق هذه القاعدة – بالنسبة للتفاعلات التي تحفزها الإنزيمات – علي درجات الحرارة بين الصفر و ٥٠° م . ويفسر هذا سبب نمو المزارع البكتيرية بسرعة أكبر علي درجة حرارة ٣٧° م عنه عند درجة حرارة ٢٠° م. وسبب إمكان حفظ الأغذية في الثلاجات وسبب إمكانية تخفيض معدلات التمثيل الغذائي للمرضي بخفض درجة حرارة أجسامهم صناعيا Artificial hypothermia. ولا يمكن زيادة معدلات التفاعلات المحفزة إنزيميا بزيادة درجة الحرارة إلي حدود لا نهائية حيث يعتري الإنزيم نفسه تغيرات في طبيعته denaturation مصحوبا بتفكك عدد كبير من الروابط الضعيفة مثل الروابط الهيدروجينية عند حدوث التغير في طبيعة الإنزيم عند درجات حرارة تتراوح ما بين ٤٠° م : ٦٠° م ويكون ذلك مصحوبا بنقص أو فقد نشاط الإنزيم. ويبطؤ التفاعل المحفز إنزيميا كلما حدث فقد في نشاط الإنزيم إلي أن يقف التفاعل تماما. ويعتمد معدل الفقد في النشاط الإنزيمي نتيجة إرتفاع درجة الحرارة علي رقم حموضة المحلول ويختلف تأثير هذا العامل من إنزيم إلي آخر. وهناك مدي من رقم الحموضة يكون عنده الإنزيم ثابتا ثم يفقد نشاطه علي الجدود الحمضية والقلوية لهذا المدي . ويفقد الكثير من الإنزيمات نشاطها عند رقم حموضة ٤ – ٥ و ٨ – ١٠ حتي علي درجة حرارة الغرفة .

ويمكن تصوير العلاقة بين نشاط الإنزيم ودرجة حرارة الوسط بالرسم البياني التالي :





ويعتمد شكل ووضع هذا المنحي علي كل من الإنزيم والمادة التي يؤثر عليها الإنزيم وظروف التفاعل . ولكنها تتحدد بصفة عامة بالحقيقة القائلة بأن التغير في طبيعة البروتين (الإنزيم) تتأثر إلي حد كبير بدرجة الحرارة أكثر من أي عامل آخر . فعند إرتفاع درجة الحرارة بمقدار ١٠° م يزيد معدل التغير في طبيعة البروتين (الإنزيم) إلي ضعف أو إلي مائة بل ألف ضعف . وعليه فقد يكون الإنزيم في جميع الظروف أو الأغراض ثابتا عند درجة حرارة ٣٠° م ويفقد نشاطه كلية عند درجة حرارة ٦٠ : ٧٠° م. ولهذا السبب يمكن للقليل من الكائنات الحية أن تعيش علي درجات حرارة ٨٠° م أو أعلي من ذلك .

وعموما فإن للتفاعل الإنزيمي درجة حرارة معينة يكون عندها الإنزيم أكثر نشاطا وفاعلية.وتسمي هذه الدرجة بدرجة الحرارة المثلي للإنزيم Optimum temperature فإذا زادت درجة الحرارة إلي أعلي من الدرجة المثلي بكثير يصبح الإنزيم غير فعال أو يفقد نشاطه وهو ما يعزي إلي حدوث تغيير في طبيعة جزئ البروتين المكون له . وهو ما يؤكد أن الإنزيمات عبارة عن مركبات بروتينية حيث ثبت عدم تأثر الإنزيمات بالحرارة العالية بالمرة إذا كانت جافة بعكس ما إذا كانت علي صورة محلول وهذا ما يتوافق مع صفات البروتينات التي تقاوم التغيير في طبيعتها التركيبية denaturation إذا كانت علي هيئة جافة عما إذا كانت علي هيئة محلول. ويجب أن يؤخذ في الإعتبار عامل الزمن الذي يتم فيه التفاعل الإنزيمي إذا ما أريد تحديد درجة الحرارة

المثلي للإنزيم . فإذا أريد إتمام التفاعل في خلال ثواني قليلة فإن درجة الحرارة المثلي تكون عالية أما إذا ما أريد للتفاعل أن يتم في وقت أطول (بضعة أيام) فإن درجة الحرارة المثلي لابد أن تكون منخفضة جدا. وبصفة عامة تقع درجة الحرارة المثلي لمعظم الإنزيمات بين ٣٧ : ٤٠ °م وتقع درجة الحرارة التي يقف عندها عمل الإنزيم thermal inactivation of the enzyme بين ٧٠ : ٨٠ °م . وتبقي الإنزيمات عادة نشطة إذا تم حفظها علي درجات حرارة منخفضة أو عند درجات التجمد . ولقد أمكن الإحتفاظ بحيوية الإنزيمات مدة طويلة جدا بحفظها جافة علي درجات حرارة منخفضة . وعموما تفقد الإنزيمات حيويتها إذا أصبحت عديمة المفعول بواسطة الحرارة . غير أنه أمكن إستعادة حيوية بعض الإنزيمات مثل التربسين مرة ثانية بعد فقد نشاطها بالحرارة .

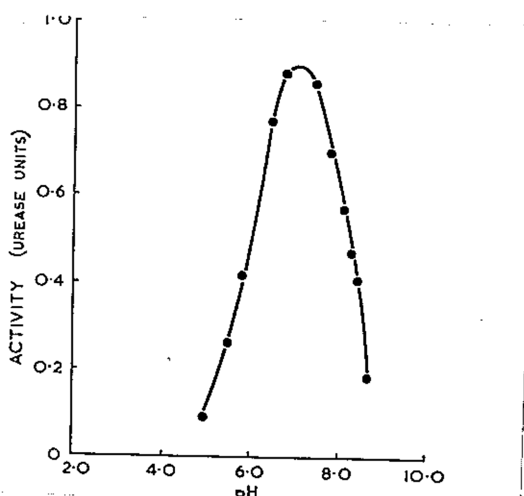
وعلي الرغم من كون ثبات معظم الإنزيمات أكبر عند درجات الحرارة المنخفضة إلا أن هناك حالات نادرة يكون فيها الإنزيم أقل ثباتا عند الصفر المئوي عنه عند درجة حرارة الغرفة وأوضح مثال علي هذا هو إنزيم glutamate decarboxylase المستخرج من البكتيريا .ويعزي ذلك إلي أن تفكك المجموعة المرتبطة Prosthetic group بالإنزيم وهي مجموعة pyridoxal phosphate والذي يعتبر في هذه الحالة تفاعل منتج للطاقة أي Exothermic reaction لذا يناسبه درجات الحرارة المنخفضة (التبريد) . ومن ناحية أخري لا يوجد تفسير لبعض حالات عدم الثبات عند درجات الحرارة المنخفضةمثل إنزيم Adinosine triphosphate

وجدير بالذكر أن درجة تأثير درجة الحرارة علي التفاعل الإنزيمي ما هو إلا محصلة لجميع مراحل التفاعل المختلفة (مراحل إرتباط الإنزيم بالمادة المتفاعلة وتحول المركب المكون من الإنزيم والمادة المتفاعلة إلي مركب الإنزيم ونواتج التفاعل ثم تفكك المركب الأخير إلي الإنزيم وناتج التفاعل) .

٢) **درجة تركيز أيون الإيدروجين pH** :

يحدث للإنزيمات ــ مثلها في ذلك مثل باقي البروتينات ــ تغيرات في طبيعة تكوينها denaturation وبالتالي تفقد نشاطها عند الحدود العليا أو الدنيا لتركيز أيون الإيدروجين. ويختلف نشاط الإنزيمات بشكل واضح بأي تغيرات بسيطة في درجة الــ

ويأخذ الشكل البياني المبين لعلاقة درجة نشاط إنزيم اليورييز Urease في pH محلول فوسفات منظم ودرجة تركيز أيون الإدروجين شكل الناقوس كما يتضح من الآتي :



ويتميز كل إنزيم بدرجة pH مثلي خاصة به وتقع درجات الـ pH المثلي للإنزيمات ما بين ٤ و ٩ غير أنه يوجد قيم تقع أقل من هذه الحدود .

ولشرح تأثير درجة الـ pH نذكر بالحقيقة القائلة بأن الإنزيم يحتوي علي العديد من المجاميع المتأينة Multiplicity of ionizable groups مثل باقي البروتينات وتعتمد حالة هذه المجاميع المتأينة علي درجة الـ pH . ويبدو من المنطق إفتراض أنه لأجل أن يكون جزئ الإنزيم نشطا كمحفز للتفاعل فإنه يجب أن تتأين عدد من المجاميع بينما لا يتأين عدد آخر منها . وينخفض ذلك بشكل واضح عند حدود مدي pH يتوقف علي قيم تركيز تلك المجموعات .

ويرجع تأثير رقم الحموضة علي نشاط الإنزيمات إلي التغيرات في حالة التأين في أجزاء النظام بتغير رقم الحموضة ، ويشمل ذلك :

١) التغير في درجة تأين المجموعات القابلة للتأين في المركز النشط للإنزيم.

٢) التغير في التركيب التكويني conformation نتيجة التغير في درجة الpH .

٣) تأثير درجة الـ pH علي المادة المتفاعلة .

٤) تأثير درجة الـ pH علي قرائن الإزيمات أو المنشطات .

وإذا كان الإنزيم نشطا في حالة تأين معينة فيمكننا القول بأن درجة تأين المجموعات القابلة للتأين في أو بجوار المركز النشط والتي تتغير بتغير رقم الحموضة هي التي ستحدد أساسا نشاط الإنزيم .وعادة ما تكون مجموعة الكربوكسيل ومجموعة الإميدازول imidazole للسستين ومجموعة السلفوهيدريل للسيثين ومجموعة NH_3^+ لليسين أو المجموعة الطرفية للسلسلة الببتيدية المجموعات القابلة للتأين Ionizable في المركز النشط

ويمكننا معاملة تأثير رقم الحموضة علي تأين هذه المجاميع في المركز النشط للإنزيم كما يعامل تأثير رقم الحموضة علي تأين أي حامض أو قلوي ضعيف .

٣) **تأثير بعض الأيونات الأخري :**

علي الرغم من أن الإيدروجين (H^+) هو الكاتيون الوحيد الذي يمثل تركيزه أهمية لكل الإنزيمات إلا أن العديد من الإنزيمات تصبح غير نشطة إلا في وجود كاتيون معين مثل الماغنيسيوم (Mg^{++}) أو الكالسيوم (Ca^{++}) أو المنجنيز (Mn^{++}) أو الزنك (Zn^{++}) أو الصوديوم (Na^+) أو البوتاسيوم (K^+)

وتحتاج بعض الإنزيمات بشكل واضح إلي كاتيون مرتبط إرتباطا مفككا Loosly-bound cation (عادة ما يكون ثنائي التكافؤ) كجزء من تركيبه وعليه يحتوي إنزيم Phosphopyrovate hydratase كاتيون الماغنيسيوم (Mg^{++})مرتبط به إرتباطا مفككا وعدم وجودة يصبح الإنزيم غير نشط . وقد يرتبط الأيون في بعض الأحيان مع مادة التفاعل وعلية يشارك النيوكليوسيد ثنائي وثلاثي الفوسفات في التفاعلات المحفزة إنزيميا ليس بصورته الحرة بل كمركب مع كاتيون ثنائي التكافؤ (الماغنسيوم بصفة خاصة) . هذا ويبدو أن الأنيونات Anions بشكل عام أقل أهمية في نشاط الإنزيم إلا أن نشاط بعضها مثل إنزيم أميليز اللعاب يزيد في وجود أنيونات الكلوريد .

٤) **تاثير تركيز المادة الداخلة في التفاعل Substrate علي سرعة التفاعل** : تتأثر حيوية الإنزيم بالإضافة لما ذكر من العوامل بزيادة تركيز المادة الداخلة في التفاعل. فتزداد سرعة التفاعل بزيادة تركيزها إلي حد معين لا يزيد بعده سرعة التفاعل مهما بلغت الزيادة في تركيز المادة الداخلة في التفاعل. ويمكن تفسير ذلك بأن الإنزيم يتحد إتحادا مفككا مع المادة الداخلة في التفاعل مكونا مركب مؤقت . وكلما كان تركيز المادة منخفضا أمكن للإنزيم أن يتحد معها كلية وتكوين المركب الجديد . أما إذا أضيفت كمية

زائدة من مادة التفاعل فإن ذلك لا يؤثر علي سرعة التفاعل حيث يكون سطح الإنزيم مشغولا بالكامل بمادة التفاعل وبذا لا يستطيع الإرتباط بكمية إضافية من مادة التفاعل .

٥) **تأثير تركيز الإنزيم علي سرعة التفاعل** : تزداد سرعة التفاعل بزيادة تركيز الإنزيم عن تركيز المادة الداخلة في التفاعل وذلك لزيادة مساحة أسطع الإنزيم مما يؤدي إلي زيادة إمكانية تكوين المركب من الإنزيم والمادة الداخلة في التفاعل وبذا تزيد سرعة التفاعل. ولا تنطبق هذه الحالة عند وجود شوائب مثبطة في محلول التفاعل حيث يفقد جزء من الإنزيم نشاطه نتيجة تفاعلة مع هذه الشوائب كما لا تنطبق هذه الحالة عند وجود مثبط عكسي مع الإنزيم . حيث تزيد نسبة الصورة الغير نشطة من الإنزيم بزيادة تركيز الإنزيم والمثبط العكسي ويمكن التغلب علي هذه الحالة بالدبلزة أو الفصل الغشائي dialysis . وعادة ما لا تتفق معدلات الزيادة في سرعة التفاعل مع زيادة تركيز الإنزبم في التفاعلات الإنزيمية للبروتينات وذلك لإن الإنزيمات المحللة للبروتينات تعمل علي مواد متفاعلة مركبة تتحلل فيها الروابط بين الأحماض الأمينية المختلفة بسرعات مختلفة وتصبح الحركيات الإنزيمية معقدة للغاية .

٦) **تأثير بعض العوامل الطبيعية الأخري** : تتلف الإنزيمات بالهز Shakingوبالأشعة السينية (X) والبنفسجية وكلها ينحصر تأثيرها علي إحداث تغيير في طبيعة الإنزيمات التكوينية denaturation .

٧) **وجود مجموعات فعالة Prosthetic groupsفي بعض الإنزيمات** :

تتكون بعض الإنزيمات المحفزة لتفاعلات الأكسدة والإختزال من جزئ بروتيني ومجموعة غير بروتينية وتعتبر الإنزيمات في هذه الحالة بروتينات معشقة Conjugated proteins وتسمي المجموعة الغير بروتينية في هذه الحالة بالمجموعة الفعالة Prosthetic group التي تعتبر لازمة لفعل الإنزيم حيث يفقد الإنزيم نشاطه عند فقدة لمجموعتة الفعالة أو غيابها

وعادة ما تتكون هذه المجموعات الفعالة إما من أصل معدني (معدن) مثل الحديد كما هو الحال في إنزيم Cytochrome oxidase أو النحاس كما هو الحال في إنزيم Ascorbic acid oxidase وعليه ينحصر الفرق بين المجموعات الفعالة

Prosthetic groups والمادة التي يؤثر عليها الإنزيم Substrate وقرين الإنزيم Coenzyme في كون المجموعة الفعالة جزء لا يتجزأ من الإنزيم يفقد الإنزيم نشاطه بفقد هذه المجموعة ولا تنفصل هذه المجموعة عن الإنزيم أبدا لا قبل التفاعل ولا بعده أما قرين الإنزيم والمادة التي يعمل عليها الإنزيم فإنها تتحد مع الإنزيم أثناء التفاعل إتحادا مؤقتا لينفصلا عن الإنزيم بعد إتمام التفاعل وتكوين نواتجه .

هذا بالإضافة إلي وجود بعض المواد المختلفة تسمي بالمنشطات الإنزيمية Activators التي يؤدي إضافتها إلي الإنزيم في وسط التفاعل إلي زيادة سرعة التفاعل الإنزيمي نتيجة لتنشيط الإنزيم . ولا تدخل هذه المنشطات في تركيب الإنزيم . وقد تكون هذه المنشطات من أصل معدني (كالنحاس والحديد وغيرها) أو قد تكون من أصل غير معدني مثل حمض الأيدروكلوريك (HCl) مع إنزيم الببسينوجين Pepsinogen والماغنيسيوم مع إنزيم الفوسفاتيز Phosphatase .

ويطلق إسم قرين الإنزيم علي كل مركب يلازم الإنزيم في تفاعلاته ويكون بكميات صغيرة نسبيا ويتحمل الحرارة فضلا عن كونه ذو وزن جزيئ صغير . ويقوم في الأغلب بنقل عنصر معين مثل الإيدروجين أو الفوسفور .. أو غيره من مادة التفاعل إلي مادة أخري .

٨) **<u>وجود بعض المنشطات Activators</u>** :

يمكن الوصول إلي أقصي فاعلية لبعض الإنزيمات – خارج الجسم فقط – بإضافة بعض المركبات الغير عضوية والتي تعمل كمنشطات للنظام الإنزيمي . وقد تتضاعف سرعة التفاعل لكثير من الإنزيمات بمقدار يقرب من ١٠٠% من نشاطها الأصلي عند وجود بعض المركبات أو الأيونات المعينة والتي تعرف بالمنشطات . فيحتاج إنزيم البتيالين الموجود في اللعاب إلي وجود أيونات الكلوريد ليصل إلي أقصي فاعلية له . كما تزداد فاعلية إنزيم الفوسفاتيز بأيونات الماغنيسيوم . وفاعلية إنزيم الأرجينيز عند وجود أيونات المنجنيز ، وينشط إنزيم أميليز البنكرياس في الكائن الحي بواسطة أيونات الكلوريد . أما إنزيم ليبيز البنكرياس فينشط بواسطة أملاح الصفراء .

ونورد في الجدول التالي بعض أيونات المعادل التي تعمل كمنشطات لبعض الإنزيمات

أيون معدن	الإنـــــــــزيم
النحاس	Ascorbic acid oxidase
الحديد	Cytochrome C reductase
الزنك	Carbonic anhydrase
المغنبسيوم	Phosphatase Kinases
المنجنيز	Some of Peptidases
الموليبدينوم	Nitrate reductase
الكوبالت	Some of Peptidases
الكالسيوم	Actomysin
البوتاسيوم	Phosphate acetyl transferase

ولقد وضعت العديد من النظريات كمحاولة لشرح طريقة عمل تلك المنشطات . الإنزيمية منها

١) قد يساعد المنشط علي إستحلاب المواد الدهنية فيزداد بذلك مساحة أسطحها الملامسة للإنزيم . ويفسرهذا عمل منشطات إنزيم الليبيز حيث يكون الإنزيم في الجانب المائي منفصلا عن جانب المادة الزيتي .

٢) قد يؤثر المنشط علي المادة التي يعمل عليها الإنزيم ويجعلها أكثر فاعلية للتفاعل مع الإنزيم . فمثلا تفرز فراشة عته الملابس إنزيم مع منشط طبيعي له يعملان معا علي تحلل الصوف ولا يستطيع الإنزيم في غياب هذا المنشط أن يحلل الصوف .

٣) وجود كثير من المنشطات التي تكبت أو تحمي مجموعات في الإنزيم لازمة لتفاعله مع المادة التي تتأثر به . فتحتاج إنزيمات التحلل الفوسفوري Phosphorylation enzymes مثلا إلي وجود المنجنيز وقد يكون الدور الذي تلعبه أيونات المنجنيز هو تهيئة الطريقة المثلي لإتحاد الإنزيم مع المادة التي يتفاعل معها. أو أنه لا يستطيع الإنزيم البروتيني أن يتحد مع المادة المتفاعلة لتكوين مركب من المادة والإنزيم .

٤) يرجع تأثير الكثير من المنشطات إلي فعلها الواقي أو إلي قدرتها علي منع فعل بعض السموم علي الإنزيمات . فلقد وجد أن للبروتينات ولبعض الأحماض الأمينية والشموع وكبريتور الإيدروجين القدرة علي تعويض الفعل الضار عن وجود آثار من المعادن الثقيلة في الماء المقطر علي إنزيم اليوريز Urease الذي يكتسب فاعليته من وجود مجموعات إيدروجين الكبريت الحرة في جزيئه ويشبه في هذه الخاصية كثير من الإنزيمات الأخري .

وقد يتم التنشيط بزوال تأثير المادة المثبطة ويسمي التنشيط في هذه الحالة de-inhibition فيقف نشاط الإنزيم المؤكسد للسيتوكروم Cytochrome oxiddase عند تعرضه لأول أكسيد الكربون (CO) ولكن إذا عرض الإنزيم مع المثبط إلي الضوء القوي يتحلل المركب Cytochrome oxidase- C إلي إنزيم حر وبذلك يعود إلي نشاطه

٩) وجود المثبطات Inhibitors التنافسية Competative والغير تنافسية Noncompetativ:

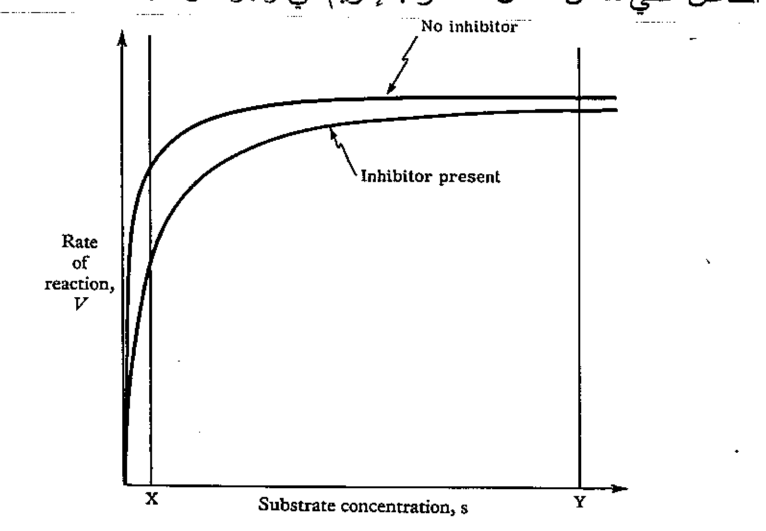
عرفنا فيما سبق أن نشاط الإنزيم يتأثر بالعوامل الطبيعية كالحرارة والرياح الشديدة والتعرض للأشعة السينية (X) والفوق بنفسجية وتؤثر كل أو معظم هذه العوامل علي الإنزيم عن طريق تغيير طبيعته التركيبية denaturation ونريد هنا أن نضيف إلي إمكانية تقليل أو خفض أو تثبيط النشاط الإنزيمي بواسطة العديد من العوامل الكيميائية . ويوجد إختلافات واضحة بين تثبيط عمل الإنزيم Inhibition وفقد نشاطه inactivation حيث يصاحب فقد نشاط الإنزيم تغيير طبيعته التركيبية denaturation بإعتباره مادة بروتينية حيث يتميز تغيير طبيعة الإنزيم بحدوث تغييرات غير كبيرة في جزيئ البروتين (الإنزيم) . فعلي سبيل المثال يتم تثبيط عمل معظم الإنزيمات بالعوامل الكيميائية مثل الزئبق والزرنيخ ثلاثي التكافؤ التي ترتبط بمجموعة السلفوهيدريل (HS -) . وهذا ما يعلل شدة سمية الزرنيخ والزئبق لكل الكائنات الحية . وبالمثل فإن أيون السيانيد (CN -) يثبط الإنزيمات المحتوية علي النحاس أو الحديد Copper or Iorn - containing enzymes حيث يمكنها الإتحاد مع تلك المعادن ومنعا من أن تلعب دورها الطبيعي في عمل الإنزيم . وترجع الصفات السمية للسيانيد إلي تثبيطها لإنزيم السيتوكروم أكسيديز Cytochrome oxidase الضروري لكل خلايا الثدييات .

ولقد تم الحصول علي العديد من المعلومات المفيدة عن النوع من المثبطات المعروفة بإسم المثبطات المنافسة Compitative inhibitors حيث تظهر تلك المثبطات تشابه كبير بينها وبين المادة التي يعمل عليها الإنزيم substrate الذي تقوم بتثبيطه. وعليه فإنه من المنطقي إفتراض أن هذه المواد (المثبطات المنافسة) ترتبط بالإنزيم بنفس الطريقة التي ترتبط بها المادة التي يعمل عليها الإنزيم غير أنه ـ لسبب أو لأخر ـ يصبح الإنزيم غير قادر علي القيام بتحفيز التفاعل . وعلي هذا الأساس نتصور وجود تنافس في الإرتباط بالإنزيم بين المثبط والمادة التي يعمل عليها .

الإنزيم + المادة التي يعمل عليها ← مركب من الإنزيم والمادة

الإنزيم + المادة المثبطة ← مركب من الإنزيم والمثبط

وعليه يمكن شرح عملية تثبيط فعل أي إنزيم محفز لتفاعل ما بإفتراض أنه طالما أن جزيئات الإنزيم تكون مشغولة بجزيئات المثبط فإنها تكون غير حرة وبالتالي غير قادرة للإرتباط بجزيئات المادة التي يعمل عليها الإنزيم . فإذا كان الأمر كذلك فإنه يمكن التغلب علي التثبيط بزيادة تركيز المادة التي يعمل عليها الإنزيم لتمكينها من المنافسة ـ بطريقة أكثر كفاءة ـ مع المادة المثبطة . فإذا تم زيادة تركيز المادة التي يعمل عليها الإنزيم بطريقة كافية فإنه بذلك يمكن إحلال هذه المادة محل المثبط المرتبط بالإنزيم في كل جزيئاته وبالتالي يمكن الوصول إلي سرعة تفاعل عادية كما لو لم تكن هناك مادة تثبيط . ويصور الشكل البياني التالي تأثير تركيز مادة التفاعل علي معدل تفاعل المحفز بالإنزيم في وجود أو غياب المادة المثبطة .



لاحظ أنه عند تركيزات منخفضة(X) من مادة التفاعل إنخفض سرعة التفاعل Rate of reaction (V) في وجود المادة المثبطة . أما عند زيادة تركيز مادة التفاعل (Y) فإن مادة التفاعل سوف تحل محل مادة التثبيط المرتبطة بجزيئات الإنزيم وبذلك يتضاءل تأثير المثبط علي سرعة التفاعل ولقد تم التوصل إلي إثبات هذا التصور من الناحية التجريبية بنموذج عمل إنزيم Succinate dehydrogenase الذي يحفز تفاعل حمض السكسينيك Succinic acid إلي حمض الفيوماريك Fumaric acid .

succinic acid		fumaric acid
COOH – CH_2 – CH_2 – COOH	→ ($-2H$)	COOH – CH = CH – COOH

ويعمل كل من حمض المالونيك Malonic acid وحمض الماليك Malic acid الأوكسالوأسيتيك Oxaloacetic acid كمثبطات منافسة للإنزيم بفعل تشابه تركيبها مع تركيب حمض السكسينيك علي ما يبدو كما توضحه التراكيب التالية :

succinic acid	malonic acid	malic acid	oxaloacetic acid
COOH	COOH	COOH	COOH
CH_2	CH_2	CH_2	CH_2
CH_2	COOH	CHOH	CO
COOH		COOH	COOH

ولما كان للمثبطات المنافسة تشابه تركيبي قريب من المادة التي يعمل عليها الإنزيم فإنه لا مناص من أن يكون عملها إختياريا . ومن الناحية النظرية فإنه يكون من الممكن تثبيط إنزيم ما في الجسم بالحقن بمثبط منافس مناسب .

وهناك ثمة مثال آخر للمثبطات التنافسية أمكن إستخدامه في التطبيقات العملية في الصناعة في معالجة سمية الكحول الميثيلي Methyl alchol أو الإيثيلين جليكول ethylene glycol . ويستعمل كحول الميثايل بشكل واسع في الصناعة كمذيب

كما يعتبر الإيثيلين جليكول للمحاليل المضادة للتجميد Antifreezing المستخدمة في السيارات وكثيرا ما تشرب هذه المواد بطريق الخطأ علي أنها كحول الإيثايل . وكلاهما يؤكسد بواسطة إنزيمات في الكبد بنفس طريقة أكسدة كحول الإيثايل . وتؤدي أكسدة كحول الإيثايل إلي تكوين مادة الأسيتالدهيد الذي يتم أكسدته ــ بنفس مسار أكسدة الدهن و الكربوهيدرات) إلي ثاني أكسيد الكربون والماء كما يتضح من التفاعل:

$$CH_3CH_2OH \rightarrow CH_3CHO \rightarrow 2CO_2 + H_2O$$

غير أن أكسدة الميثانول تقف عند تكوين الفورمالدهيد Formaldehyde وهي مادة شديدة السمية :

$$CH_3OH \rightarrow HCHO$$

وبالمثل يعطي الإيثيلين جليكول حمض الأوكساليك الذي يتبلور في الكلي مسببا الفشل الكلوي .

$$\begin{array}{ccc} CH_3OH & & COOH \\ | & \rightarrow & | \\ CH_3OH & & COOH \end{array}$$

وعليه فإن الميثانول Methanol alchol و الإيثيلين جليكول Ethylene glycol مواد سامة ليس بذاتهما ولكن نتيجة لما يحدث لهما من تغيرات تمثيلية . فإذا أمكن أكسدتهما أو إبطاء الأكسدة ليتم إخراجهما دون تمثيلهما فإنهما يصبحان ضارين وليس سامين . ونتيجة لنظرية التثبيط التنافسي فإنه إذا تم إمداد الإنزيمات في الكبد المسئولة عن أكسدة الكحولات بكحول الإيثايل فإنه يتنافس مع كل من الميثانول Methanol أو والإيثيلين جليكول Ethylene glycol محدثا إبطاء أكسدتهما ويتم إخراجهما دون أكسدة وتكوين النواتج السامة . وعليه يعالج التسمم بالميثانول والإيثيلين جليكول بكفاءة بالحقن بكحول الإيثايل في الوريد .

<u>وهناك نوع آخر من المثبطات تعرف بالمثبطات الغير منافسة Noncompitative inhibitor</u> التي تؤثر علي الإنزيم بفصل المجموعة الفعالة فيه Prosthetic group أو بترسيبها من الإنزيم كما في حالة تأثير سيانيد البوتاسيوم علي إنزيم أكسدة حمض الأسكوربيك Ascorbic acid oxidase حيث يرسب النحاس الموجود كمجموعة فعالة في الإنزيم وبذا يفقد الإنزيم حيويته . ويمكن إعادة حيوية الإنزيم بإضافة كمية من أيونات النحاس للمحلول بعد التخلص من سيانيد البوتاسيوم .

وقد تتحد بعض المثبطات الإنزيمية الغير منافسة بالإنزيم مثل المثبطات المنافسة ولكن يكون الإتحاد في هذه الحالة عند نقطة مختلفة عن نقطة إرتكاز المادة المتفاعلة Substrate علي الإنزيم . ومع ذلك يمكن للمثبط أن يوقف عمل الإنزيم ولو أنه متحد علي نقط بعيدة عن نقط إرتكاز الـــ Substrate ومن أمثلة هذا النوع من المثبطات إنزيم الأرجينيز Argenase الذي يقف نشاطه بإضافة حمض الليسين . وعموما يختلف المثبطات الغير منافسة في تركيبها الكيميائي مع المادة المتفاعلة

وتعتبر جميع المركبات التي تحدث تجلط أو تغير من طبيعة البروتينات (وجميع الإنزيمات مواد بروتينية) من المثبطات الإنزيمية مثل ثالث كلوريد حمض الخليك Trichloro acetic acid واليوريا ووجود فقاعات هوائية Foaming . وتعتبر هذه الأنواع مثبطات ذات تأثير غير عكسي أي لا يمكن إعادة حيوية الإنزيم مرة أخري غير أن بعضها ذات تأثير عكسي مثل مركب الـــ *P*-chloromercuribenzoate الذي يوقف عمل الإنزيمات ولكن يزول تأثير هذا المثبط ويستعيد الإنزيم حيويته مرة أخري بإضافة الحمض الأميني السستئين Cysteine وترجع أسباب هذه الظاهرة إلي تفاعل الـــ *P*-chloromercuribenzoate مع مجموعة الـــ (SH) وعند إضافة السستئين Cysteine الذي يحتوي علي مجموعة (SH) تتحد مجموعة (SH) من Cysteine مع مركب الـــ *P*-chloromercuribenzoate ويبقي الإنزيم علي حالة حرة نشطة .

وهناك نوع جديد من المثبطات الإنزيمية تعرف بالمثبطات اللاتنافسية Uncompitative inhibitor التي تتحد مع المركب المتكون من الـــEnzime + Substrate ويمنعه من التحلل إلي الإنزيم + نتائج التفاعل المختلفة .

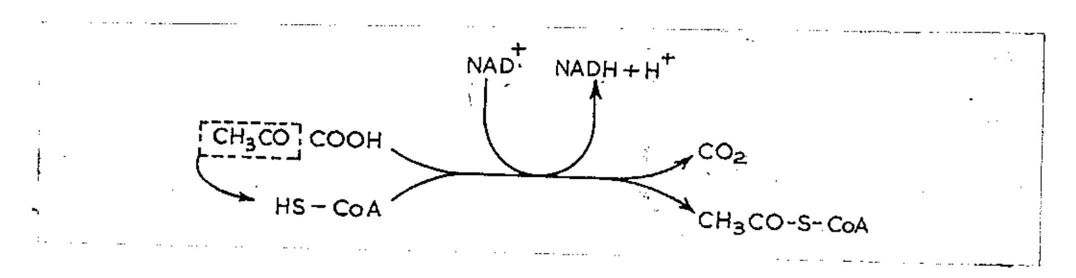
قرائــــن الإنزيمـــــات

Co - Enzymes

قرائن الإنزيمات هي مواد معقدة التركيب لها دور هام في التفاعلات الحيوية الإنزيمية غير أنها لا تدخل ضمن تركيب الإنزيم . وقد يكون دور قرين الإنزيم غير معروف علي وجه الدقة مثل دور قرين إنزيم الكاربكسيليز Co-carboxylase وهو الثيامين بيروفوسفات Thiaminpyrophosphate (TPP) الذي يتكون نتيجة فسفرة phosphorylation الثيامين Thiamin وهو فيتامين B_2 بواسطة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات Adinosintriohosphate (ATP) في وجود أيونات الماغنيسيوم . ويرتبط الـــ (TPP) عادة بحمض الليبويك Lipoic acid الذي يسمي أحيانا بحمض الثيوكتيك Thioctic acid ويعمل قرين إنزيم الكاربكسيليز عادة في النظام الإنزيمي اللازم لعملية نزع مجموعة الكربوكسيل decarboxylation للأحماض α - kito acids مثل حمض البيروفيك الذي يتفاعل مع قرين الإنزيم (أ) Co-enzyme A لتكوين أسيتايل قرين الإنزيم (أ) acetyl co-enzime A وتشتمل هذه التفاعلات علي قرين إنزيم الكربوكسيليز Co-carboxylase أوالـــ TPP وحمض الليبويك Lipoic acid أو حمض الثيوكتيك Thioctic acid كعوامل مقترنة Co- factors ويمكن تصوير ذلك كالآتي :

$$CH_3COCOOH \longrightarrow CH_3CO + CO_2$$
$$CH_3CO + HS.CoA \longrightarrow CH_3CO - S - CoA$$

أو تصوير التفاعل إجمالا فيما يلي :



أو في عملية نزع CO_2 التأكسدي Oxidative decarboxylation التي تحدث في الأنسجة الحيوانية .

$$R - CO - COOH + \frac{1}{2} O_2 \longrightarrow R - COOH + CO_2$$

وقد يكون الدور الذي يلعبه قرين الإنزيم في التفاعلات المختلفة هو نقل مجموعة معينة من مادة التفاعل إلي جزيئ مستقبل لها يسمي Acceptor ففي تفاعلات الأكسدة الحيوية مثلا ينتقل جزيئ من الإيدروجين من مركب ما (يسمي المركب المعطي للإيدروجين (Hydrogen donator) إلي مركب آخر يسمي المركب المستقبل للإيدروجين (Hydrogen acceptor) بواسطة إنزيم Dehydrogenase . وفي هذه الحالة لا يمكن للتفاعل أن يتم عند غياب مستقبل الإيدروجين أو لابد من وجود عامل يأخذ الإيدروجين من الجزيئ المعطي له لكي يتأكسد . فإذا لم يوجد مستقبل للإيدروجين فسوف لا يتأكسد الجزيئ المعطي للإيدروجين حتي ولو وجد الإنزيم الخاص بذلك (إنزيم Dehydrogenase) وفي هذه الحالة يسمي الجزيئ الآخذ للإيدروجين عند عملية التأكسد والإختزال بقرين الإنزيم Co-enzyme الذي يساعد علي نقل مجموعة H_2 بواسطة إنزيم Dehydrogenase . ويوجد في هذه الحالة نوعين من قرائن الإنزيم وهي Co-enzyme I و Co-enzyme II وهو ما سيأتي الكلام عنه تفصيلا فيما بعد.

ويوجد في النسيج العضلي بعض المركبات مثل الـــ ATP إختصارا للإسم Adinosin triphosphate والكرياتين وغيرها . تنتقل مجموعة الفوسفات من الـــ ATP إلي الكرياتين أو العكس (في بعض الأحيان) بواسطة إنزيم خاص يكون الجزيئ المعطي لمجموعة الفوسفات هو الـــ ATP والجزيئ المستقبل لهذه المجموعة هو الكرياتين . وبما أن كثير من التفاعلات الإنزيمية التي يدخل فيها الفوسفات تحتاج إلي جزيئ معطي للفوسفات وهو الـــ ATP لكي يتم التفاعل بواسطة إنزيمات التحلل الفوسفوري Phosphorylating enzymes وبذلك يمكن إعتبار الـــ ATP قرين إنزيم Co - enzyme في هذه التفاعلات حيث لا يتم التفاعل في عدم وجود الـــ ATP . وتحتاج كل الإنزيمات المحللة الفوسفورية إلي الـــ ATP علي هيئة Co - enzyme للمساعدة علي حدوث التفاعل بإعطاء مجموعة فوسفات . وسنتكلم فيما بعد بالتفصيل عن الـــ ATP و Co-enzyme I و Co-enzyme II وبعض المركبات الأخري بإعتبار أنهم مركبات ناقلة Carriers تلعب دورا هاما في عمليات التمثيل الغذائي كقرائن إنزيمية Co-enzymes .

تقســـــيم قرائــــن الإنزيمــــات

يمكن تقسيم قرائن الإنزيمات إلي :

أولا : قرائن الإنزيمات الناقلة للإيدروجين Hydrogen Carrying Co-enzymes :

وتقع تحتها ثلاثة أقسام حسب المجموعة الناقلة للإيدروجين :

١) نيوكليوتيدات البيريدين Pyridine nucleotides وتشمل :

أ) قرين الإنزيم I أو Co-enzyme I وهو ثنائي فوسفات البيريدين Diphosphopyrydin nucleotid (DPN) أو Nicotineamide Adenine Dinucleotide

وهو الإسم الأكثر شيوعا الآن ويرمز له إختصارا (NAD) .

ب) قرين الإنزيم II أو Co-enzyme II وهو ثلاثي فوسفات البيريدين Tiphosphopyrydin nucleotid (TPN) أو Nicotineamide Adenine Dinucleotide Phosphate

وهو الإسم الأكثر شيوعا الآن ويرمز له إختصارا (NADP) .

٢) نيوكلوتيدات الفلافين Flavin Nucleodid وتشمل الفلافين أدينين ثنائي النيوكلوتيد Flavin - Adenine Dinucleotid (FAD) .

٣) حمض الثيوكتيك Thioctic acid (TA) أو حمض الليبويك Lipoic acid وأحيانا يسمي البروتوجين Protogen (P) .

ثانيا : قرائــن الإنزيمـــات الناقــلة لمجموعــات أخـــري غيـــر الإيـــدروجـــين Carrying Group Co-enzymes وتشمل عدة أقسام منها :

١) فوسفات الأدينين Adinosine Phosphate وتشمل :

أ) الأدينوزين ثنائي الفوسفات Adinosine Diphosphate (ADP) .

ب) الأدينوزين ثلاثي الفوسفات Adinosine Triphosphate (ATP) .

٢) فوسفات اليوريدين Uridine phosphate وتشمل اليوريدين ثنائي الفوسفات جلوكوز Uridin diphosphate glucose .

٣) فوسفات السكر Sugar phosphate وتشمل :

أ) الجلوكوز ١ – ٦ فوسفات Glucose 1 - 6 phosphate الذي يعمل كقرين لإنزيم الفوسفوجلوكوز ميوتيز Phosphoglucose mutase .

ب) حمض 3 - phosphoryl D-glysric acid الذي يعمل كقرين لإنزيم ميوتيز ثنائي فوسفو حمض الجلسريك Diphosphoglyceric acid mutase .

٤) بيروفوسفات الثيامين Thiamin pyrophosphate (TPP) الذي يعمل كقرين لإنزيم الكاربوكسيليز Co-carboxylase

٥) قرين الإنزيم أ Co-enzyme A ويعمل علي نقل مجموعة أسيل .

٦) فوسفات البيريدوكسال Pyridoxal phosphate وفوسفات البيريدوكسامين Pyridoxamin phosphate

٧) قرائن الإنزيمات الناقلة لمجموعة تحتوي علي ذرة كربون واحدة : وتشمل

أ) رباعي هيدروحمض الفوليك Tetrahydro Folic Acid (THFA) .

ب) كوبامين Cobamine (فيتامين B_{12}) .

ج) أدينوزيل هوموسيستئين Adenosyl homocysteine

وسنقدم فيما يلي نبذة عن كل قرين من قرائن الإنزيمات السابقة الذكر

أولا : قرائن الإنزيمات الناقلة للإيدروجين
Hydrogen Carrying Co-enzymes

١) **نيوكليوتيدات البيريدين Pyridine nucleotides (PNs) :**

يعتبر النياسين أميد Niacinamid أو أميد حمض النيكوتينيك Nicotinamid المكون الأساسي للبيريدين ثنائي الفوسفات (DPN) Diphosphopyrydin nucleotid أوالنيكوتين أميد أدنين ثنائي الفوسفات Nicotineamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NAD) والبيريدين ثلاثي الفوسفات Tiphosphopyrydin nucleotid (TPN) أوالنيكوتين أميد أدنين ثلاثي الفوسفات Nicotineamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADP) وكلاهما نيوكلوتيد ثنائي Dinucleotides يعرفان بقرائن أنزيمات نزع الإيدروجينIوII علي الترتيب Co-dehydrogenase I and II التي تشارك في العديد من تفاعلات الأكسدة الفسيولوجية الهامة وتوجد في جميع الخلايا ويتم تخليقها من النياسين Niacin أو أميد النياسين Niacinamide خارج الجسم in vitro بواسطة نيكلوتيدات الخلايا . وفيما يلي نبين تركيب قرين الإنزيم I (Co I) وصورته المختزلة (Reduced Co I) .

Coenzyme I (DPN) Reduced coenzyme I (DPNH)

ويشمل وهو الإختزال تشبع ذرة الكربون الموجودة فوق (para to) النيتروجين الموجود في حلقة البيريدين وليس ذرة الكربون التالية لها (ortho to it) كما كان يظن من قبل ويجب ملاحظة أن الإختزال يشمل إضافه ذرة إيدروجين واحدة لجزيئ قرين الإنزيم أما الذرة الثانية فإنها تمد ذرة النتروجين الرابعة (quaternary N) بإلكترون ويصبح أيون إيدروجين . وعليه يصبح تصور الإتحاد العنصري Stoichiometry لهذا التفاعل كالآتي :

$$DPN^{+} + 2H \rightleftharpoons DPNH + H^{+}$$

Coenzyme I — Reduced Coenzyme I

ويختلف البيريدين ثلاثي الفوسفات (TPN) عن البيريدين ثنائي الفوسفات (DPN) في إحتوائه علي مجموعة حمض فوسفوريك إضافية ربما ترتبط عند الوضع (2) لجزيئ الريبوز للأدينوزين .

وتحفز قرائن الإنزيم هذه ــ في وجود بروتينات خاصة ــ تفاعلات الأكسدة الفسيولوجية Physiological oxidation reactions ومن بين الــ ٣٥ تفاعل المعروف والمختلف التي يشارك فيها قرين الإنزيم (أ) (DPN) Co I تفاعل أكسدة الكحول إلي أسيتالدهيد وأكسدة الجلوكوز إلي حمض الجلوكونيك وأكسدة حمض الماليك إلي حمض الأوكسالوخليك Oxaloacetic وأكسدة حمض اللاكتيك إلي حمض البيروفيك والجلسروفوسفات Glycerophosphate إلي فوسفوجلسرالدهيد Phosphoglyceraldhyde ومن بين التفاعلات الإنزيمية التي يحفزها قرين الإنزيم (TPN) Co II هو تحويل Robinson's ester وهو عبارة عن تحويل Glucose - 6 - monophsphate إلي حمض الفوسفوهكسونيك Phosphohexonic وتحويل حمض الجلوتاميك Glutamic acid إلي حمض أمينوجلوتاميك iminoglutamic acid وجدير بالذكر أن كل هذه التفاعلات

الإنزيمية تفاعلات عكسية . ويحتمل إرتباط قرائن الإنزيمات المختزلة Reduced coenzymes بإنزيمات بعيدة عن إنزيماتها الأصلية apoenzymes لتحفيز عمليات الإختزال الفسيولوجية .

ويوجد من الناحية العملية توازن ديناميكي يعتمد علي التركيزات النسبية بين الصور المختزلة والمؤكسدة لمادة التفاعل وقرائن الإنزيمات وعلي ظروف أخري . وتدل التجارب المعملية خارج الجسم علي إحتمال إعادة أكسدة قرائن الإنزيمات II , I بواسطة إنزيمات الفلافوبروتين Flavoprotein enzymes وإمكات تحويل قرين الإنزيم II إلي قرين الإنزيم I بواسطة إنزيم الفوسفاتيز (وهو ما أوضحه Euler and Adler) ويمكن إبطال نشاط قريني الإنزيم I و II عن طريق التحطيم الإنزيمي عند إنفجار خلايا المخ والكبد والكلي والعضلات Enzymatic destruction .

هذا ونوضح في الجدول التالي التسمية الجديدة لكل من قرين الإنزيم I و II .

Co	الإســـــم القديم	إختصاره	الإســـــم الجديد	إختصاره
I	Diphosphopyridine nucleotid	DPN	Nicotinamid adenine dinucliotid	NAD
II	Triphosphopyridine nucleotid	TPN	Nicotinamid adenine dinucliotid phosphate	NADP

٢) **نيوكليوتيدات الفلافين Flavin nucleotides** :

يلعب الريبوفلافين Riboflavin (فيتامين B_2) دورا هاما في العديد من الأنظمة الإنزيمية . ولقد تمكن Warburg and Christian عام ١٩٣٢ من فصل إنزيم تنفسي أصفر اللون من الخميرة Yellow respiratory enzyme ووجد أنه يتكون من إتحاد فوسفات الريبوفلافين Riboflavin phosphate وبروتين غير إنزيمي apoenzyme بواسطة الدبلزة أو الفصل الغشائي dialysis بواسطة حمض ضعيف. ولا يمكن لأي من المكونين منفردا أن يظهر نشاطا إنزيميا بل بإتحاد المكونين معا في المحلول يتكون الإنزيم الأصلي.ويمكن أن يشارك الإنزيم الأصفر الذي إكتشفه Warburg and Christian في سلسلة من التفاعلات الإنزيمية في تمثيل الكربوهيدرات . وهو قادرعلي نقل الإيدروجين من قرين الإنزيم II المختزل . ويمكن إعادة أكسدة الإنزيم الأصفر بالإكسوجين الجزيئي . وتتميز هذه السلسلة من التفاعلات بصفة عامة ببطئها الشديد

وقد تكون عديمة الفائدة الفسيولوجية . ويحتوي إنزيمين آخرين علي الريبوفلافين فوسفات وهما : Cytochrome C reductase and L-amino acid oxidase ويقوم إنزيم Cytochrome C reductase بنقل الإيدروجين من قرين الإنزيم II المختزل إلي مركب Cytochrome C بمعدل سرعة يجعل له أهمية فسيولوجية . ومن كل هذا يزداد الإعتقاد بأن الريبوفلافين يعمل في التفاعلات التمثيلية وعلي الأخص تفاعلات الأكسدة والإختزال في أنسجة كل من النبات والحيوان . ويحفز إنزيم L-amino acid oxidase أكسدة L-amino acids إلي α hydroxy acids

ويشارك الريبوفلافين أحادي النيوكلوتيد Riboflavin mononucleotide في تفاعلات الإنزيم كمجموعة فعالة Prosthetic group في الريبوفلافين – أدنين ثنائي النيوكلوتيد Riboflavin - adenine dinonucleotide الريبوفلافين أحادي النيوكلوتيد وسكر الريبوز والأدنين .

وفيما يلي نورد التركيب البنائي للريبوفلافين أحادي النيوكلوتيد Riboflavin mononucleotide.

Riboflavin mononucleotide

كما نورد فيما يلي التركيب البنائي للريبوفلافين – أدنين ثنائي النيوكلوتيد Riboflavin - adenine dinonucleotide (FAD)

Riboflavin-adenine dinucleotide

ويوجد هذا القرين إنزيم مصاحبا لإنزيمات :

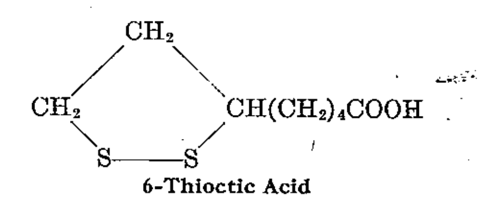
Xanthine oxidase - diaphorase - D-amino acid oxidase - a synthetic enzyme of Warburg and Christian - Fumaric acid hydrogenase - Liver aldehyde oxidase and the Haas enzyme .

ويوجد إنزيم Xanthine oxidase (Schardinger enzyme) في الكبد واللبن ويحفز أكسدة الألدهيدات الأليفاتية والأروماتية وأكسدة قرين الإنزيم I المختزل والعديد من البيورينات والتي تشمل الزانثين Xanthine والهيبوزانثين Hypoxanthine . وينقل الإنزيم المختزل إيدروجينه — في وجود الهواء — إلي الأكسوجين مكونا بيروكسيد الإيدروجين Hydrogen peroxide الذي يثبط إستمرار الفعل . ويتم منع تراكم بيروكسيد الإيدروجين في وجود إنزيم الكتاليز Catalase وهو عباره عن بروتين يحتوي علي حديد وبورفرين an iron - porphyrin protein الذي يحفز تحلل بيروكسيد الإيدروجين إلي ماء وأكسوجين .

٣) حمض الثيوكتيك Thioctic acid (TA) أو حمض الليبويك Lipoic acid أو البروتوجين Protogen (P) .

يعمل حمض الثيوكتيك كقرين إنزيم . وهو ضروري في تفاعلات أكسدة حمض البيروفيك لذا فأحيانا يسمي Pyrovate oxidation factor أي عامل أكسدة البيروفات . ولحمض الثيوكتيك وظائف بيوكيميائية ترتبط إرتباطا وثيقا مع مجموعة فيتامين B. ولقد ساعد النجاح في تخليق حمض DL - 6,8 - dithiooctanoic acid الذي يسمي إختصـــارا 6 - thioctic acid في التجارب التي أجريت لمعرفة تركيب حمض الثيوكتيك الموجود طبيعيا .

وفيما يلي نورد التركيب الكيميائي لحمض الثيوكتيك 6 - thioctic acid



6-Thioctic Acid

ويتميز حمض الثيوكتيك بإرتفاع نشاطه البيولوجي حيث يكفي تركيز ٤رجزء في المليون منه لإحداث نصف أقصي نمو لبكتيريا *Tetrahymena geleii*. ويعتقد وجود هذا المركب في الأنظمة البيولوجية علي صورة حمض أميدي acid amidمرتبط مع الثيامين بيروفوسفات Thiamine pyrophosphate (TPP) 6 - thioctic acid ويعطي أكسدة 6 - thioctic acid إلي تكوين أكسيد يسمي Protogen B or β-lipoic acid بينما يؤدي إختزاله إلي تكوين مركب dithiol . كما يتضح من التفاعلات الآتية :

CH_2 / CH_2 / CHR / S—S→O $\xleftarrow{O}$ CH_2 / CH_2 / CHR / S—S $\xrightarrow{2H}$ $CH_2—CH_2—CHR$ (SH) (SH)

<u>النواحي البيولوجية لحمض الثيوكتيك</u> <u>Biologcal Aspcts of Thioctic acid</u> :

لقد لوحظ منذ وقت بعيد إمكانية إحلال البروتوجين محل الخلات (الأسيتات) في تغذية *S. fecalis* ودور البروتوجين في أكسدة البيروفات مما يعطي دلالة لوظائف البروتوجين كقرين إنزيم وعلاقته المحتملة مع قرين الإنزيم Co - carboxylase أو الـ diphosphothiamine ويوجد تقريبا ٦ مول من البروتوجين ومول واحد من الـ Co - carboxylase في إنزيم α-kito.glutaric acid oxidase كما لوحظ البروتوجين في إنزيم Pyrovic oxidase مما يعطي مبررا للإعتقاد بحدوث خطوات من النوع التالي في عملية أكسدة الأحماض الكيتونية وأكسدة المركب B . ويعمل الصورة من حمض الثيوكتيك dihydrothioctc acid من قرين الإنزيم علي إعادة المركب B إلي حالاته الأصلية .

$$R{\cdot}CO{\cdot}COOH + \text{thiamine} \rightarrow R{\cdot}COH{\cdot}\text{thiamine} + CO_2$$

```
                                  CH2
                                /     \
R·COH·thiamine + CH2                   CHR' → R·CO·S(CH2)2CH(SH)R' + thiamine
                   \                  /              | HS(CoA)
                    S ------------- S                ↓
                                    ↑      HS(CH2)2CH(SH)R' + RCO·S(CoA)
                                    |________ DPN+ ______| (B)
```

ثانيا : قرائن الإنزيمات الناقلة لمجموعات أخري غير الإيدروجين

Group Carrying Co-enzymes

١) فوسفات الأدينين Adinosine Phosphate :

وتسمي بالفوسفاتات الغنية بالطـــاقة Energy - rich phosphates أو عملة الطاقة Energy Currency أو نيوكلوتيدات قواعد البيورين Purine bases nucleotides غير أن إسم فوسفات الأدينين Adinosine Phosphate هو أكثر الأسماء شيوعا وتشمل مركبات أحادي فوسفات الأدينين Adinosinemonophosphate (AMP) أو حمض الأدينيلك Adenylic acid وثنائي فوسفات الأدينين Adinosinediphosphate (ADP) وثلاثي فوسفات الأدينين Adinosinetriphosphate (ATP) وفيما يلي التركيب الكيميائي لكل منها:

```
N=C·NH2
|  |
HC C—N
||  ||  \\
||  ||   CH     OH   OH                   OH     OH     OH
||  ||  /        |    |                    |      |      |
N—C—N——CH—CH—CH—CH—CH2—O—P—O—P—O—P—OH
        |____O_______|                     ||     ||     ||
                                           O      O      O
```

Adenosinetriphosphate

```
N=C·NH2
|  |
HC C—N
||  ||  \\
||  ||   CH     OH   OH                   OH     OH
||  ||  /        |    |                    |      |
N—C—N——CH—CH—CH—CH—CH2—O—P—O—P—OH
        |____O_______|                     ||     ||
                                           O      O
```

Adenosinediphosphate

```
N=C·NH2
|  |
HC C—N
||  ||  \\
||  ||   CH     OH   OH                   OH
||  ||  /        |    |                    |
N—C—N——CH—CH—CH—CH—CH2—O—P—OH
        |____O_______|                     ||
                                           O
```

Adenylic acid

وقد يصور التركيب الكيميائي لها بالشكل التالي :

adenosine 5'-diphosphate (ADP)

adenosine 5'-triphosphate (ATP)

ويرتبط الـ(ATP) إرتباطا وثيقا بميكانيكية إنقباض العضلات Contractile mechanism وسميت بالمركبات الغنية بالطاقة كونها تنتج طاقة حرة عند إنفصال كل مجموعة من مجموعات الفوسفات (dephosphorylated) حيث قد ينتج عن التحليل المائي hydrolysis لمول واحد منها ١٢٠٠٠ كالوري وينطبق ذلك علي مجموعتي الفوسفات في الوضعين α وβ وليس علي رابطة الفوسفات علي سكر الريبوز وتعتبر الطاقة الحرة الناتجة من إنفصال مجموعات الفوسفات السابقة كبيرة بالدرجة التي يمكن إعتبار الـ (ATP) من المركبات المعطية لمجموعة الفوسفات Phosphate group doners عند تكوين أو تخليق مركبات أخري . كما يمكن أن تعمل كمركبات مكتسبة للطاقة Energy yield لإستخدامها في الأداء الميكانيكي للكائن الحي .

تكوين وإستخدام الـ ATP Generation and utelization of ATP

ولقد مكننا وصف تتابع تفاعلات تحلل السكر glycolysis علي معرفة كيفية عمل الـ (ATP) كمركب معطي لمجموعة الفوسفات عند تكوين الجلوكوز–٦– فوسفات من الجلوكوز وتكوين الفراكتوز– ١,٦– ثنائي الفوسفات من الفراكتوز–٦–الفوسفات وعلي قيام نواتج التفاعل مثل ثنائي فوسفوجلسرات diphosphoglycerat أو الفوسفوبيروفات

Phosphopyrovate بنقل مجموعة الفوسفات إلي مركب الـــ (ADP) وعليه يعاد تكوين الـــ (ATP) عن طريق تلك التفاعلات بينما تنفصل مجموعات من الفوسفات من الـــ (ATP) في تفاعلات أخري . وعليه يتكون ٤ مول من الـــ (ATP) لكل تحلل لـــ ٢ مول من الهكسوز أثناء عملية تحلل السكر. وإستهلاك من الـــ (ATP) عند فسفرة الجلوكوز إلي مرحلة تكوين الهكسوز ثنائي الفوسفات ويتم تكسير مول واحد فقط عند تحلل الجليكوجين ويستهلك مول واحد عند تكوينه من سكر الدم . ويوجد العديد من التفاعلات الأخري في التمثيل التنفسي respiratory metabolism (وكلها غير معروفة بالتفصيل إلي الآن) يتم فيها تكوين الـــ (ATP). وقد تؤدي عملية الفسفرة الهوائية aerobic phosphorylation إلي تكوين حوالي ٦ مول من الـــ (ATP) لكل مول من الأكسوجين المستهلك .

الإنزيمات والـــ Enzymes and ATP ATP :

ويوجد العديد من الإنزيمات المعروفة ترتبط إرتباطا وثيقا بعملية تحول Transformation للـــ (ATP) . ويتم تحلل الـــ (ATP) بفعل إنزيمات الأدينوزين تراي فوسفاتيزات Adenosinetriphosphatases (ATPases) التي تعمل علي فصل الرابطة الطرفية مكونة فوسفات عضوية organic phosphate و (ADP) ويوجد نوعين علي الأقل من هذه الإنزيمات تنشط بالماغنيسيوم وتثبط بالكالسيوم .

ويلعب الكرياتين دورا هاما كمركب معطي أو مستقبل لمجموعة الفوسفات من الـــ (ATP) كما يتضح بالمعادلات التالية :

$$Ph \sim Creatine + ADP \leftrightarrow ATP + Creatine$$

وعليه يمكن أن يتأثر نزع مجموعة الفوسفات أو فسفرة الكرياتين بأي نظام يحتوي علي إنزيم Creatine - ATP - phosphorase بالإضافة إلي وجود نيوكلوتيد الأدينين Adenine nucleotid ويعمل الفوسفوكرياتين في النسيج العضلي الحي كمخزن للفوسفور الغير عضوي Ph ~ الذي يمكن إستخدامه في تكوين الـــ (ATP) في وقت قصير غير أن الدور الأساسي للفوسفوكرياتين غير مفهوم حتي الآن .

ويقوم إنزيم ATPase بنزع مجموعة فوسفات واحدة فقط (الطرفية) من الـــ (ATP) بينما يحفز إنزيم Myokinase التفاعل التحويلي التالي :

$$2ADP \longleftrightarrow ATP + AMP$$

ويعمل إنزيم الـــ Myokinase بالإرتباط بإنزيم الـــ ATPase علي تمام نزع مجموعات الفوسفات من الـــ (ATP) وتحويله إلي AMP الذي يمكن تحويله إلي Inosinic acid (IMP) ويتكون المركب الأخير عند إطالة النشاط العضلي . وقد يكون تكوين الـــ IMP هو المسار الطبيعي للتحلل الذاتي autolytic للنيوكليوتيدات في العضلات الهيكلية وليس في عضلة القلب أو الأنسجة الأخري التي يتم فيها نزع مجموعة الفوسفات من حمض الأدينيلك Adeneli acid أكثر من نزع مجموعة الأمين .

وتؤثر إنزيمات أخري علي إنتقال الفوسفات من الـــ (ATP) إلي مواد أخري فيحفز إنزيم الهكسوكينيز Hexokinase التفاعل التالي :

جلوكوز + ATP ← جلوكوز - ٦ - فوسفات + ADP

غير أنه من غير المعروف حتي الآن الإتصال المحتمل بين هذه الإنزيمات ـــ بخلاف إنزيم الـــ ATPase ـــ بالنشاط التمثيلي الحقيقي والظاهري لإنزيم الـــ ATPase . وعندما يقـــوم الإنزيم بإنشقاق الـــ (ATP) إلي ADP وحمض الفوسفوريك دون ظهور أي مواد أخري فإنه يمكن تسميته دون شك بإسم (ATPases) Adenosinetriphosphatases عندئذ يكون من المهم التساؤل عمـــا إذا كـــان ذلـــك يشـــمل فســـفرة phosphorylation ونـــزع فوســـفات dephosphorylation بروتين الإنزيم كخطوة وسطية كما أنه يكون من الممكن حـــدوث التفاعلات الآتية في الأنظمة الإنزيمية المعقدة :

$$ATP + X \rightarrow ADP + X\text{-}ph$$
$$X\text{-}ph \rightarrow X + phosphate$$

ولابد أن تكون X في هذه الحالة قرين إنزيم لإنزيم الـــ (ATPases)

ويجب أن يكون من المفهوم عموما أنه إذا كان من الممكن حدوث إنشقاق الـــ ATP في مستخلص الأنسجة الخام إو الأعضاء الكلية فإن هذا الإنشقاق لا يكون راجعا بالضرورة إلي نشاط إنزيم الـــ ATPases المصحوب أو الغير مصحوب بقرين إنزيم ولكنه قد يكون مرتبطا بتفاعلات تمثيلية غيرعكسية . وعليه تشمل تفاعلات تكوين اليوريا في الكبد من مواد مناسبة معطية للأمونيا أثناء دورة الأورنثين ـــ سيترولين ـــ أرجنين ornithine-citroline-arginine cycle إنشقاق الـــ ATP وبالمثل يبدو أن تكوين الجلوكوز ـــ ٦ ـــ فوسفات من الجلوكوز والـــ ATP المتبوع بتكسير الجلوكوز فوسفات كأنه إنحلال مائي hydrolysis للـــ ATP . وعليه

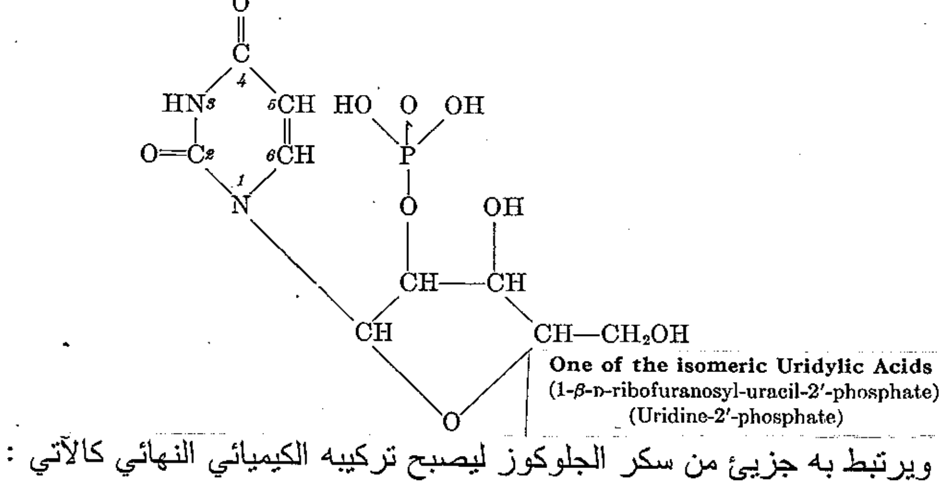
يشار إلي مثل هذه المكونات التمثيلية الإضافية علي أنها قرائن مواد التفاعل cosubstrates وعليه فقد يعزي تكسير الـ ATPفي الأنظمة المعقدة في الأنسجة إلي حدوث مثل هذه التفاعلات أكثر من كونها نتيجة لنشاط إنزيم الـ ATPases

٢) فوسفات اليوريدين Uridine phosphate (UP) :

يحتاج تفاعل تحويل جلاكتوز ــ ١ ــ فوسفات Galactose-1-phsphateإلي الجلوكوزــ١ــ فوسفات Glucose-1-phsphate الذي يحفزه إنزيمPhosphgalactos isomrase إلي اليوريدين ثنائي الفوسفات جلوكوز (UDPG) Uridine diphosphat glucose كقرين إنزيم

$$\text{Galactose-1-phsphate} \xrightarrow[\text{Uridine diphosphat glucose}]{\text{Phosphogalactose isomerase}} \text{Glucose-1-phsphate}$$

ويتركب الـ (UDPG) من اليوريدين ثنائي الفوسفات ورمزة كالآتي :



One of the isomeric Uridylic Acids
(1-β-D-ribofuranosyl-uracil-2′-phosphate)
(Uridine-2′-phosphate)

ويرتبط به جزيئ من سكر الجلوكوز ليصبح تركيبه الكيميائي النهائي كالآتي :

uracil — ribose — phosphate
glucose — phosphate

uridine diphospho- glucose (UDPGlucose)

ويتم هذا التحويل نتيجة حدوث سلسلة من التفاعلات تحتاج العديد من الإنزيمات نصورها فيما يلي

1) Galactose-1-phsphate + UDPG ⇄ Glucose-1-phsphate + UDPgalactose

ويتم هذا التفاعل بواسطة إنزيم phosphogalactose uridyl transferase

2) Uridinediphosphate glucose ⇄ Uridinediphosphate galactose

ويتم هذا التفاعل بواسطة إنزيم Galacto waldenase

3) Uridyl diphosphate glucose + pyrophosphate (PP) ⇄ Glucose-1-phsphate

ويتم هذا التفاعل بواسطة إنزيم pyrophosphate uridyl transferase

٣) **فوسفات السكر Sugar phosphate** :

إن تحويل مركب الجلوكوز ـ١ـ فوسفات Glucose-1-phsphate إلي الجلوكوز ـ٦ـ فوسفات Glucose-6-phsphate عملية إنزيمية يقوم بتحفيزها إنزيم Phosphoglucomutase بمساعدة مركب الجلوكوز ـ١- ٦ـ فوسفات Glucose-1,6-phsphate الذي يعمل كقرين للإنزيم السابق الذكر . وينتج المركب من نفس المادة التي يعمل عليها الإنزيم نفسه Substrate حيث تتكون بطريقتين :

١) جلوكوز ـ١ـ فوسفات + ATP ⇄ الجلوكوز ـ١- ٦ـ فوسفات + ADP أو

٢) ٢ جلوكوز ـ١ـ فوسفات ⇄ جلوكوز ـ١- ٦ـ فوسفات

ونورد مثال آخر هو تفاعل تحويل حمض 1,3-diphosphoglyceric acid إلي حمض 2,3-diphosphoglyceric acid الذي يحفز إنزيم Diphosphoglyceric mutase (DPGM) بمصاحبة حمض 3-phosphoryl-D glyceric acid كقرين الإنزيم co-enzyme

2,3-diphosphoryl D- glyceric acid + 3-diphosphoryl D-glyceric acid ⇄ 3-diphosphoryl D-glyceric acid + 1,3-diphosphoryl D-glyceric acid

٤) **بيروفوسفات الثيامين Thiamin pyrophosphate (TPP)** :

ويسمي أحيانا الثيامين ثنائي الفوسفات Thiamin diphosphate (TDP) أو قرين إنزيم الكاربوكسيلاز Co-carboxylase ورمزه الكيميائي كالآتي :

Thiamine pyrophosphate (cocarboxylase)

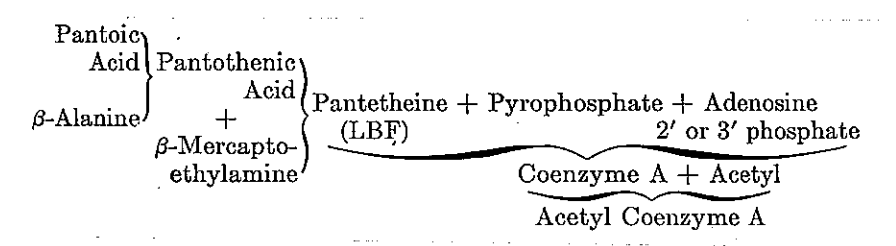
ويصاحب هذا القرين إنزيم الكاربوكسيليز الذي يحفز تفاعل تحويل حمض البيروفيك إلي أسيتالدهيد وثاني أكسيد الكربون .

Pyrovic acid ⟶ acetaldhyde + CO_2

ولقد إكتشفه Neuberg and Karezog في الخميرة مصاحبا لإنزيم الكاربوكسيليز ثم تم إكتشافه بعد ذلك في أنسجة الحيوانات (أنسجة الكبد والكلي) .

٥) قرين الإنزيم (أ) Co-enzime (A) :

إكتشفه العالم Lipman الذي وجد أنه يحتوي علي مجموعة بيتا ألانين β-alanine وحمض البانتوثنيك Pantothenic acid ومجموعة فوسفات . وبتوالي الأبحاث عليه وجد أنه يحتوي أيضا علي الأدينين وسكر الريبوز . ويعتبر مجموعة Sulfhydryl group (SH) المجموعة الفعالة في قرين الإنزيم والتي يمكن أن تكتسب أو تفقد مجموعة الأسيتيل Acetyl ويعمل قرين الإنزيم (A) علي إستقبال مجموعة خلات ومجموعات أسيل أخري من المركبات ونقلها إلي مركب ثاني أو ربطها مع بعضها في التخليق الحيوي للسلاسل الكربونية.ونورد فيما يلي تركيب قرين الإنزيم (A) وأسيتيل قرين الإنزيم A):



ويسمي الـــ Pantotheineعامل الاكتوباسيلس (LBF) *Lactobacillus bulgaris* factor وتتم عمليات إكتساب أو فقد مجموعة الأسيتيل في كثير من التفاعلات التمثيلية المختلفة والتي يشارك فيها قرين الإنزيم (A) . وسنري فيما بعد أمثلة عديدة توضح أهمية قرين الإنزيم (A) في تفاعلات تمثيل الدهون والكربوهيدرات .

٦)فوسفات البيريدوكسال Pyridoxal phosphateو فوسفات البيرودوكسامين Pyridoxamin phosphate

تحتاج الأحماض الأمينية إلي فوسفات البيريدوكسال كقرين إنزيم لنزع مجموعة الكاربوكسيل decarboxylation والتي تشمل أحماض التيروزين Tyrosine والليسين Lysine والأرجنين Argenine والأورنيثين Ornithine وحمض الجلوتاميك Glutamic acid والدايوكسي فينايل ألانين Dioxyphenylalanine (dopa) ليعطي النواتج التالية :

Tyrosine ⟶ Tyramine
Lysine ⟶ Cadaverine

Argenine ⟶ Agmatine
Ornithine ⟶ Putrescine
Glutamic acid ⟶ α-aminobuteric acid
Dioxyphenylalanine ⟶ 3,4-dihydroxyphenylethylamine

ويساعد التخصص العالي في تفاعلات نزع مجموعة الكاربوكسيل في الأغراض التحليلية وفيما يلي نسوق التركيب الكيميائي للبيريدوكسال و البيريدوكسامين :

pyridoxal: CHO, HO-C, C-CH$_2$OH, CH$_3$-C, N, CH

pyridoxamine: CH$_2$NH$_2$, HO-C, C-CH$_2$OH, CH$_3$-C, N, CH

ويوجد إنزيم الـ Glutamic acid decarboxylase في أنسجة المخ للفئران ويرجع أعراض نقص فيتامين B_6 (pyridoxine) إلي النقص الشديد الحادث في قرين الإنزيم Pyridoxal phosphate أكثر من كونه يرجع إلي نقص في الإنزيم نفسه .

ويعمل قرين الإنزيم Pyridoxal phosphate أيضا في تفاعلات نقل مجموعة الأمين Transamination من الأحماض الأمينية إلي الأحماض الكيتونية والتي نسوق منها تفاعل نقل مجموعة الأمين من الحمض الأميني الجلوتاميك Glutamic acid إلي الحمض الكيتوني البيروفيك Pyrovic acid ليتحول الأول إلي حمض ألفا كيتو جلوتاريك α - Keto-glutaric acid والثاني إلي الحمض الأميني الألانين Alanine كما يتضح من المعادلة الآتية:

$$\underset{\text{Glutamic acid}}{COOH-CH_2-CH_2-CHNH_2-COOH} + \underset{\text{Pyruvic acid}}{CH_3-CO-COOH} \xrightarrow{\text{Transaminase}} \underset{\alpha\text{-Keto-glutaric acid}}{COOH-CH_2-CH_2-CO-COOH} + \underset{\text{Alanine}}{CH_3-CHNH_2-COOH}$$

٧) <u>قرائن الإنزيمات الناقلة لمجموعة تحتوي علي ذرة كربون واحدة</u> :

<u>Carrier of one carbon group</u>

تنقل ذرات كربون واحدة في صورة مجموعات هيدروكسي ميثايل وفورميل ميثايل في تفاعلات تخليق وهدم بعض الأحماض الأمينية وقواعد البيورين . ويتم نقل هذه المجموعات بواسطة رباعي هيدروحمض الفوليك وبواسطة الكوبامين Cobamine (فيتامين B_{12}) والأدينوزيل هوموسيستئين والبيوتين (حامل مجموعة ثاني أكسيد الكربون)

أ) <u>رباعي هيدروحمض الفوليك</u>**<u>Tetrahydro Folic Acid (THFA)</u>** :

ويقوم بنقل أجزاء أو مجموعات هيكلها الكربوني مكون من ذرة كربون واحدة مثل مجموعة الفورميل (CHO -) والميثايل (CH_3 -) والهيدروكسي ميثايل (CH_2OH -)

ب) <u>كوبامين</u> **<u>Cobamine</u>** <u>(فيتامين B_{12})</u> .

ويتكون من بورفورين مرتبط بنيوكلوتيد يحتوي علي قاعدة أزوتية من نوع البيورين (-5,6 dimethylbenzimidazol ويعمل في تفاعلات التشابه Isomerization التي يتم فيها نقل مجموعات داخل الجزئ intramolecular كما يعمل في نقل مجموعات الميثايل (- CH_3) حيث يتكون ميثايل الكوبامين بالتفاعل مع 5-Methyltetrahydro Folic Acid وترتبط مجموعة الميثايل مع ذرة الكوبالت ويعطي مثيل الكوبالت مجموعة الميثايل بسهولة للحمض الأميني هوموسيستين مكونا حمض المثيونين في وجود الإنزيم المتخصص في ذلك . ويدحل هذا القرين إنزيم في تفاعلات تحويل القواعد النيوكلوتيدية الريبوزية إلي قواعد نيوكلوتيدية ديزوكسي ريبوزية .

ج) <u>أدينوزيل هوموسيستئين</u> **<u>Adenosyl homocysteine</u>** :

يدخل الأدينوزيل هوموسيستئين كحامل لمجموعة الميثايل في تفاعلات نقل مجموعة الميثايل ويتكون الأدينوزيل هوموسيستئين بتفاعل الـــ ATP مع المثيونين حيث تنقل الأدينوزيل إلي الحمض الأميني في وجود إنزيم Methionine Adenosyl Transferase ويقوم الأدينوزيل هوموسيستئين بإعطاء مجموعة الميثايل إلي مواد أخري مثل النيكوتيناميد في وجود إنزيمات الـــ Methyl transferase المتخصصة .

تقسيم الإنزيمات

Classification of Enzymes

تقسم الإنزيمات عادة حسب نوع التفاعل الذي تضطلع بتحفيزه . فتسمي الإنزيمات التي تحفز تفاعلات التحليل المائي hydrolysis بإنزيمات التحليل المائي hydrolases وتسمي الإنزيمات التي تحفز تفاعلات نقل مجموعة من مركب إلي مركب آخر بالإنزيمات الناقلة Transfering enzymes ... وهكذا . وعموما يمكن تقسيم الإنزيمات كالآتي :

أولا : إنزيمات التحليل المائي hydrolases : وتنقسم إلي ثلاثة أقسام هي :

١) إنزيمات التحليل المائي للبروتينات Proteases : وتشمل ثلاثة أقسام :

أ) إنزيمات التحليل المائي للبروتينات الهضمية Digestive Proteases مثل البيسين Pepsin والتربسين Trypsin والكيموتربسين Chemotrypsin .

ب) إنزيمات الـ Endopeptidase مثل إنزيمات الرنين Renine والكاربوكسي ببتيداز Carboxy peptidase والأمينو ببتيداز Amino peptidase .

ج) إنزيمات المحللة للبروتينات التي تفرز داخل الخلايا الحية مثل إنزيم البانبين Papain والبروميلين Bromelin والكاثبسين Cathepsin .

٢) إنزيمات التحليل المائي للكربوهيدرات Carbohydrases : وتشمل

أ) الإنزيمات المحللة للسكريات العديدة Polysaccharases مثل إنزيمات الأميليز Amylase والسليوليز Cellulase .

ب) الإنزيمـــات المحــللة للجليكوسيدات Glycosidases مثل إنزيمات ألفاجليكوسيداز α-glycocidase والبيتاجليكوسيداز β-glycocidase والسكاريز Saccharase أو الإنفرتيز Invertase

٣) إنزيمات التحليل المائي للدهون Lipases : وتشمل ثلاثة أقسام :

أ) الإنزيمات المحللة لإسترات الأحماض العضوية مثل إنزيمات الليبيز Lipase واللسيثينيز Lecithinase .

ب) الإنزيمات المحللة لإسترات الأحماض الغيرعضوية مثل الفوسفاتيز Phosphatases

ج) إنزيمات التحليل المائي الأخري مثل الأرجينيز Argenase واليورييز Urease والجلوتامينيز Glutaminase

ثانيا : إنزيمات الإضافة أو الليز Adding enzymes or lyases :

أ) إنزيمات تضيف أو تنزع ماء (H_2O) مثل إنزيمات :

Aconitase - Enolase - Fumarase - Glyoxalase - Serine deaminase - Hydrasine Co-enzyme A.

ب) إنزيمات تضيف أو تنزع مجموعة ثاني أكسيد الكربون (CO_2) وتسمي إنزيمات الكاربوكسيليز Carboxylase وتحتاج إلي قرين إنزيم Co-carboxylase (الثيامين ثنائي الفوسفات (TDP) Thiamin diphosphate وهو أحد مشتقات فيتامين B_1) مثل إنزيمات :

Malic decarboxylase - Oxalic acid decarboxylase - Oxalosuccinic decarboxylase .

ج) إنزيمات تضيف أو تنزع مجموعة الأمونيا مثل إنزيم Aspartase .

د) إنزيمات إضافة أخري مثل إنزيم Aldolase

ثالثا : الإنزيمات الناقلة Transferng Enzymes or Transferase :

١) إنزيمات ناقلة لمجموعة الفوسفات Trans phosphorylation

٢) إنزيمات ناقلة لمجموعة جليكوسيد Transglycosylation

٣) إنزيمات ناقلة لجزئ الريبوز Transribosylation

٤) إنزيمات ناقلة لرابطة ببتيدية Transpeptidation

٥) إنزيمات ناقلة لمجموعة أمين Transamination

٦) إنزيمات ناقلة لمجموعة أميدين Transamidination

٧) إنزيمات ناقلة لمجموعة كارباميل Transcarbamylation (carbamyl)

٨) إنزيمات ناقلة لمجموعة ميثايل Transmethylation (methyl)

٩) إنزيمات ناقلة لمجموعة سلفاهيدرايل Transthiolation

١٠) إنزيمات ناقلة لمجموعة أسيتيل Transacylation

١١) إنزيمات ناقلة لمجموعة كيتون Transketolation

١٢) إنزيمات ناقلة لمجموعة ألدهيد Transaldolation

رابعا : إنزيمات التشابه Izomerazing Enzymes :

١) إنزيمات تساعد علي تحويل مركب إلي مركب آخر مشابه له بسيط Simple isomeration وتسمي Isomerases . مثل

Triosphosphate isomerase - Aconitase - Phosphohexo-isomerase - Phosphomanno-isomerase - Phosphoribo-isomerase - Phosphoketo pento-epimerase_

٢) إنزيمات تساعد علي إحداث تحوير داخلي في تركيب الجزئ والذي غالبا ما يشمل تغيير موضع مجموعة الفوسفات وتسمي هذه الإنزيمات التحوير Mutases مثل :

Phosphoglucomutase - Phosphoglyceromutase

خامسا : إنزيمات الأكسدة والإختزال Oxidoreductase or Oxidizing Enzymes

١) الأكسيديزات أو الأكسيديزات الهوائية Oxidases or Aerobic oxidases مثل :

أكسيديزات الفينول الأحادية Monophenol oxidases

أكسيديزات الفينول العديدة Polyphenol oxidases

أكسيديزحمض الأسكوربيك Ascorbic oxidase

أكسيديزات حمض البوليك Urico oxidase or Uricase

٢) الديهيدروجينيزات الهوائية Aerobic dehydrogenases مثل :

D-amino acid oxidase
Xanthine oxidase
Schardinger enzyme
Aldehyde oxidase
Monoamine oxidase
Diamine oxidase

٣) الديهيدروجينيزات Dehydrogenases وتشمل :

أ) ديهيدروجينيزات لا تحتاج إلي قرائن إنزيم مثل :

جلسروفوسفات ديهيدروجينيز	Glycerophosphate dehydrogenase
ديهيدروجينيز السكسينيك	Succenic dehydrogenase
ديهيدروجينيز حمض الاكتيك	Lactic acid dehydrogenase
ديهيدروجينيز الكولين	Cholin dehydrogenase
ديهيدروجينيز أسيتيل الأحماض الدهنية	Fatty acyl Co A dahydrogenase
ديهيدروجينيز أسيتيل حمض البيوتريك	Butyryl Co A dahydrogenase

ب) ديهيدروجينيزات تحتاج إلي قرين إنزيم (I) Co-enzyme I (NAD) مثل

ديهيدروجينيز الجلسيروفوسفات(الذائب)	Soluble Glcerophosphate dehydrogenase
ديهيدروجينيز حمض اللاكتيك	Lactic acid dehydrogenase
ديهيدروجينيز حمض الماليك	Malic acid dehydrogenase
ديهيدروجينيز بيتاهيدروكسي حمض البيوتيريك	β-hydroxybutyric acid dehydrogenas
ديهيدروجينيز الكحول	Alcohol dehydrogenase
ديهيدروجينيز الجلوكوز	Glucose dehydrogenase
ديهيدروجينيز فوسفات التريوز	Triosphosphate dehydrogenase

ج) ديهيدروجينيزات تحتاج إلي قرين إنزيم (II) Co-enzyme II (NADP) مثل :

ديهيدروجينيز الجلوكوز-٦-فوسفات	Glucose-6-phosphate dehydrogenase
ديهيدروجينيز الأيزوسيتريك	Isositric dehydrogenase
ديهيدروجينيز حمض الماليك	Malic acid dehydrogenase
ديهيدروجينيز الترايوزفوسفات	Triosphosphate dehdrogenase

هذا ... وبعد أن إستعرضنا أقسام الإنزيمات طبقا لأكثر التقسيمات المتبعة شيوعا نقدم بالشرح والتحليل التأثيرات البيولوجية لإنزيمات كل قسم من الأقسام التي أوردناها في التقسيم المتقدم الذكر. آخذين في منهج هذا الشرح الإيجاز المبين دون إخلال وإلا تجاوزنا هدفنا مما نتناول وهو بيان الأسس والمبادئ العامة لعلم التمثيل الغذائي تاركين بعض التفاصيل لمجال علم الكيمياء الحيوية مؤكدين علي ضيق الفرق بين حدود إهتمات العلمين . ونود هنا أن ننوه أننا نضع نصب الأعين الأساس الفسيولوجي لتفاعلات التمثيل الغذائي التي تحفزها الأنظمة الإنزيمية علي إختلافا تاركين الأساس الكيميائي البحت لأخصائي علم الكيمياء الحيوية .

أولا : إنزيمات التحليل المائي Hydrolases

تحفز أعداد كبيرة من الإنزيمات تفاعلات التحليل المائي . وعليه تصنف هذه الإنزيمات علي أنها إنزيمات التحليل المائي . أو الإنزيمات التي تسرع من تفاعلات تحليل (وأحيانا تخليق) المركبات العضوية بمشاركة الماء :

$$R_1 R_2 + HOH \leftrightarrow R_1H + R_2OH$$

وتقسم هذه الإنزيمات حسب طبيعة المادة التي تؤثر عليها أو المادة التي تحفز تحليلها مائيا . وعلي فهناك إنزيمات الإستريز Estrase التي تقوم بالتحليل المائي للإسترات وإنزيمات الكربوهيدريزات Carbohydrases التي تحفز التحليل المائي للكربويدرات وإنزيمات البروتييزات Proteinases التي تحفز التحليل المائي للبروتينات . وإنزيمات الأميديز Amidases التي تحفز التجليل المائي للأميدات Amides ويقع تحت كل قسم من أقسام هذه الإنزيمات العديد من الإنزيمات التي تؤثر كل واحدة منها علي مادة معين فيقوم إنزيم المالتيز مثلا بتحفيز تفاعل التحليل المائي لسكر المالتوز وإنزيم اللاكتيز بالتحليل المائي لسكر اللاكتوز.. وهكذا . وقد يضاف إلي إسم الإنزيم إسم مصدر تكوينه فيقال مثلا إنزيم مالتيز اللعاب Salivary maltase وإنزيم ليبيز البنكرياس Pancreatic lipase ..وهكذا. هذا ولا تزال تستعمل الأسماء القديمة لبعض الإنزيمات مثل إنزيم البيسين Pepsin والتربسين Trypsin . وجدير بالذكر أن إنزيمات التحليل المائي هي في الواقع إنزيمات هضم تقوم بتكسير الوحدات التركيبية المعقدة من البروتينات والكربوهيدرات والليبيدات إلي وحداتها التركيبية البسيطة كالأحماض الأمينية والسكريات الأحادية والأحماض الدهنية علي الترتيب وبالتالي لا دخل لها في تحفيز تفاعلات التمثيل الغذائي .

١) إنزيمات التحليل المائي للبروتينات : وتقع تحتها مجموعتين من الإنزيمات

أ) إنزيمات التحليل المائي الهضمية Digestive proteases : وهي إنزيمات تحول البروتينات إلي بروتيوزات أو ببتونات . كما يمكنها أن تؤثر علي مواد أبسط في تركيبها من البروتينات .

* ويعتبر الببسين Pepsin من أهم إنزيمات هذه المجموعة التي تحول البروتينات بالتحليل المائي إلي ببتيدات . ويفرز هذا الإنزيم من خلايا بطانة المعدة علي صورة غير نشطة أو غير فعالة zymogen ويسمي حينئذ بإنزيم

البيسينوجين Pepsinogen الذي يتحول إلي الصورة النشطة Pepsin بواسطة الإنتروكينيز Entrokinase الذي يفرز من الطبقة المخاطية للأمعاء ويعمل علي تحويل البيسينوجين إلي ببسين بمساعدة حامض الإيدروكلوريك المعدي ولإنزيم البيسين الفعال القدرة بعد ذلك علي تحويل كمية أخري من البيسينوجين إلي ببسين. ويعمل البيسين علي نوع معين من الروابط الببتيدية حيث لابد من وجود رابطة بين أحد الأحماض الأمينية ثنائية الكربوكسيل وأحد الأحماض الأمينية التي بها مجموعة فينايل أو Aromatc group كما يجب أن تكون مجموعة الكربوكسيل الثانية للحمض ثنائي الكربوكسيل حرة وعدم وجود مجموعة أمين حرة قريبة من مكان الرابطة الببتيدية التي يقوم الإنزيم بكسرها . . وبناء عليه تكون الروابط التي تتكسر بواسطة البيسين هي :

Benzyloxycarbonyl - L.glutamyl - ↑ - L. tyrosine
Glycyl L.glutamyl - ↑ - L. tyrosine
Benzyloxycarbonyl - L.glutamyl - ↑ - phenylalanine
Benzyloxycarbonyl - L.glutamyl - ↑ - L.tyrosinyl

- أما الإنزيم الثاني الذي يقع تحت هذه المجموعة فهو أنزيم الكيموتربسين Chymotrypsin الذي يفرز من البنكرياس علي صورة غير نشطة تسمي كيموتربسينوجين Chymotrypsinogen الذي يتحول للصورة النشطة تحت تأثير إنزيم البيسين النشط . ولا يستطيع الإنتروكينيز Entrokinase تنشيط الكيموتربسينوجين بطريقة مباشرة بل بطريقة غير مباشرة من خلال تأثيره علي تنشيط البيسينوجين. ويشبه إنزيم الكيموتربسين في تأثيره إنزيم البيسين في كونه يؤثر علي الرابطة الببتيدية التي تحتوي حمض أميني ذو مجموعة فينايل غير أن الفرق بينهما ينحصر في أن إنزيم البيسين يؤثر علي الرابطة من ناحية مجموعة الأمين للحمض الأميني المحتوي علي مجموعة فينايل بينما يؤثر الكيموتربسين علي الرابطة من ناحية مجموعة الكربوكسيل . ومن أمثلة الروابط التي يعمل عليها الكيموتربسين :

Benzyloxycarbonyl - L.tyrosine - ↑ - glycine amid
Benzyloxycarbonyl - L.phenylalanine - ↑ - glycine amid

- وهناك إنزيم ثالث يقع تحت هذه المجموعة وهو إنزيم التربسين وهو يؤثر علي رابطة ببتيدية تكون فيها مجموعة الكربوكسيل للأرجنين أو الليسين مرتبطة مع مجموعة أمين لحمض آخر شريطة أن تكون المجموعة الثانية من هذه الأحماض الثنائية الأمين حرة :

$$R\text{-}NH - \uparrow - Co - \underset{(CH_2)_4}{CH} - NH - R$$

ب) إنزيمات الببتيديزات Peptidases : وهي إنزيمات مكملة في فعلها لفعل إنزيمات المجموعة الأولي وتؤثر علي الببتيدات المختلفة وتسمي الببتيديزات الداخلية Endopeptidases وتشتمل علي مجموعتين هما كاربوكسي ببتيديزات Carboxypeptidases أمينوببتيديزات Aminopeptidases .

❖ كاربوكسي ببتيديزات Carboxypeptidases : وتؤثر علي عديدات الببتيد Polypeptides بحيث يكون هذا التأثير علي الروابط الموجودة في طرف الجزيئ القريب من مجوعة الكربوكسيل الحرة ولا تعمل هذه الإنزيمات إذا كان قريب منها مجوعة أمين حرة .

❖ أمينوببتيديزات Aminopeptidases : وتؤثر علي عديدات الببتيد Polypeptides بحيث يكون هذا التأثير علي الروابط الببتيدية القريبة من مجموعة أمين (NH_2) ولا تعمل هذه الإنزيمات إذا كان قريب منها مجموعة كربوكسيل حرة .

ولا تؤثر كلا الأنزيمات علي الببتيد الثنائي Dipeptides حيث يؤثر عليها إنزيم Polypeptidase ليحولها إلي أحماض أمينية حرة .

ج) إنزيم الرينين Rennin : يوجد هذا الإنزيم في بعض الحيوانات الرضيعة حيث يفرز علي صورة غير فعالة (طليع الرينين Pre-rennin) الذي يتحول إلي الصورة الفعالة تحت تأثير حامض الإيدروكلوريك المعدي . ويساعد هذا الإنزيم علي تحويل كازين اللبن Caseinogen إلي Paracasein الذي يصبح عديم الذوبان (أي يتخثر) تحت تأثير هذا الإنزيم وفي وجود الكالسيوم .

د) الإنزيمات المحللة للبروتين التي تفرز داخل الخلايا الحية : وتوجد هذه الإنزيمات غالبا في خلايا الحيوانات الأولية ومن أمثلتها :

١) إنزيم البابيين Papain : الذي يوجد في العصارة اللبنية لشجرة الميلونيا (الباباز) .وفي خلايا النباتات عموما . ويشبه نشاطه نشاط إنزيم التربسين . ولقد أمكن الحصول عليه علي حالة نقية .

٢) إنزيم البروميلين Bromelne : ويوجد في الأناناس ويشبه إنزيم البابيين .

٣) إنزيم الكاثبسين Cathepsin يوجد في خلايا الحيوانات المختلفة علي عدة صور تكون مجموعة إنزيمات داخل الخلايا يعتقد أنها تلعب دورا هاما في بناء وتحليل المركبات داخل الخلايا .

٤) إنزيم الفيسين Ficin الذي يوجد في السائل اللبني لشجرة التين ويقوم بهضم البروتينات عند pH 5 .

٢) إنزيمات التحليل المائي للكربوهيدرات : ويمكن تقسيمها إلي قسمين :

أ) الإنزيمات المحللة للسكريات العديدة Polysaccharases وتشمل إنزيمات الأميليز Amylases والسيليوليزCellulase .

I. الأميليزات Amylases : من المعروف أن النشا يتكون من مخلوط من مركبين هما الأميلوز Amylose والأميلوبكتين Amylopectin ويتكون كلاهما من وحدات من الجلوكوز ترتبط معا برابطة جلوكوسيدية . ويكون الإرتباط الجلوكوسيدي في الأميلوز برابطة ١-٤ في سلسلة مستقيمة أما الإرتباط الجلوكوزيدي في الأميلوبكتين فتكون بين السلاسل المستقيمة مع بعضها في تفرع خاص برابطة ١-٦ كما هو واضح فيما يلي :

ويوجد نوعين من الأميليزات

* ألفا أميلاز α - Amylase أو إندو أميلاز Endo - Amylase

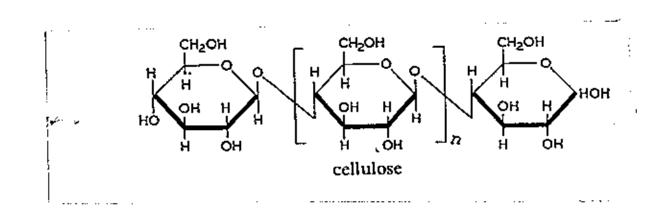
* بيتا أميلاز β - Amylase أو إكسو أميلاز Exo - Amylase

ويؤثر الـ Endo - Amylase علي جزئ الأميلوز فتحلله مائيا إلي جزيئات من سكر المالتوز كما يؤثر علي جزئ الأميلوبكتين بحيث يفصل جزيئات المالتوز من أطراف السلسلة فقط ويقف تأثيره كلما إقترب موضع تلاقي وحدات الأميلوبكتين مع بعضها عند الرابطة ١-٦ ويوجد إنزيم آخر يسمي Z-enzyme مصاحبا للـ Endo - Amylase يؤثر علي الرابطة ١-٤ كما أن له تأثير علي الرابطة ١-٣ B . أما إنزيم الـ Exo - Amylase فإنه يؤثر علي الأميلوبكتين بحيث يؤثر علي الرابطة ١-٦ التي تحتاج إلي إنزيم خاص آخر إسمه R-enzyme أو Amylo 1-6 glucosidase الذي يوجد في بذور النباتات مثل الفول كما يوجد في درنات البطاطس. وعليه تحتاج عملية تحليل النشا إلي أربعة إنزيمات هي :

Exo - Amylase - R-enzyme - Z-enzyme - Endo - Amylase

يكون من نشاطها تكوين سكر المالتوز مع وجود بعض وحدات قليلة من الجلوكوز .

II. السيليوليز Cellulase يتكون السيليلوز من وحدات من سكر الجلوكوز مرتبطة مع بعضها في سلسلة مستقيمة برابطة جليكوسيدية ١-٤ من نوع البيتا β-configuration كما هو موضح فيما يلي :



ويقوم إنزيم السيليوليز بتحليل السيليلوز إلي سكر الجلوكوز . ومن الغريب أنه لا يفرز هذا الإنزيم من معدة الحيوانات آكلة العشب أو المواد السيلولوزية ولكنه يفرز بواسطة بعض الكائنات الحية الدقيقة مثل البكتيريا التي تعيش داخل القناة الهضمية لهذه الحيوانات بحيث يمكنها من تحليل السليلوز إلي سكريات أحادية . ويوجد هذا الإنزيم في النباتات والفطريات . ويوجد في بعض النباتات بعض الإنزيمات المحللة للسكريات العديدة التي تحلل بعض

المركبات مثل Polyfructofuranoside مثل سكر الأنيولين Inulin أو الليفان Levan كما يوجد إنزيمات أخري محللة لمواد مثل المانوز والبكتين .

ب) الإنزيمات المحللة للجلوكوسيدات Glucosidases : وهي نوعان

- ❖ ألفا جلوكوسيداز α-Glucosidase : ويؤثر هذا الإنزيم علي الرابطة Glucose 4-α Glucosidase سواء أكانت في السكريات الثنائية مثل المالتوز وهو عبارة عن جلوكوسيد الجلوكوز أو مجموعة عضوية أخري كما هو الحال في جلوكوسيد الميثايل
- ❖ بيتا جلوكوسيديز β-Glucosidase مثل إنزيم الـــ Emulsin (إنزيم اللوز المر) الذي يحلل مادة الـــ Amegdalin(وهيβ-Glucosid توجد في اللوز المر) إلي مادة Mandelonitrile التي تتأثر بإنزيم آخر إسمه Mandelonitrilase الذي يحولها إلي حمض Hydrocyanic acid وإنزيم Salicin يؤثر علي مادة Salicyl β-Glucosid . وعموما يوجد الـــβ-Glucosidase في الطبيعة بكثرة في النباتات بصفة خاصة .
- ❖ إنزيمات السكاريز أو الإنفرتيز Saccharases or Invertases التي تحلل السكاروز saccharoseإلي جلوكوز + فراكتوز. وهي واسعة الإنتشار في الحيوانات والنباتات والكائنات الحية الدقيقة ويوجد منها :
  - الجلوكوسكاريزات Glucosaccharases في الحيوانات وهو يؤثر علي السكر الثلاثي Meliztose الذي يتكون من :

α Glucosido - β fructofuranoside 6 - α Glucoside

  - الفراكتوسكاريز Fructosaccharase وهو يؤثر علي السكر الثلاثي الرافينوز Raffinose الذي يتكون من :

β fructofuranoside 6 - α Galactoside

٣) إنزيمات التحليل المائي للدهون : ويمكن تقسيمها إلي قسمين :

I) إنزيمات التحليل المائي لإسترات الأحماض العضوية وتشمل إنزيم الليبيز Lipase واللسيثينيز Licithinase :

❖ إنزيم الليبيز ويوجد في العصارات المعوية والبنكرياسية في الحيوانات كما يوجد في بذور بعض النباتات وفي بعض الكائنات الحية الدقيقة . ويحلل هذا الإنزيم كل الإسترات العضوية التي تحتوي علي أي حمض مثل أحماض الخليك والبالمتيك والإستياريك أو حتي الأحماض الدهنية عالية الأوزان الجزيئية سواء أكانت مشبعة أو غير مشبعة كما يحلل إسترات الكحولات قصيرة السلسلة مثل الميثايل أو الإيثايل أو طويلة السلسلة مثل كحول السيتيل Cetyl alcohol(C_{16}) ورغم تميز الليبيز بتخصصه الضعيف إلا أن تخصصه شديد بالنسبة للتشابه الضوئي Stereochemical ويقوم الليبيزبتحليل الدهون (إسترات الأحماض العضوية مع الجلسرين) إلي جلسرين وثلاثة أحماض عضوية . ولا يتنفصل الأحماض الثلاثة من إستر الجلسرين الثلاثي الأحماض مرة واحدة بل أنها تنفصل الواحد تلو الآخر فيتكون بذلك مركبات وسطية من جلسريدات ثنائية وأحادية Mono or diglycerides أثناء تفاعلات التحليل المائي .

$$\begin{array}{lcll} CH_2-O-CO-C_{15}H_{31} & & CH_2-OH & \\ CH_2-O-CO-C_{15}H_{31} & +3HOH \rightleftarrows & CH_2-OH & +3\ C_{15}H_{31}COOH \\ CH_2-O-CO-C_{15}H_{31} & & CH_2-OH & \end{array}$$

ثلاثي البالمتين　　　جلسرين　　حامض البالمتيك

❖ الليسيثينيز ويقوم بتحليل الليسيثين حيث ينفصل واحد فقط من الأحماض العضوية المتصلة بالجلسرين في حالة منفردة ويتكون مركب الليزوليسيثين كالآتي :

$$\text{Licithin} \xrightarrow{\text{Licithinase}} \text{Lysolicithin} + \text{Organic acid}$$

ولمركب الليزوليسيثين القدرة علي تمزيق كرات الدم الحمراء .

ويوجد هذا الإنزيم في سم الثعبان

II) إنزيمات التحليل المائي لإسترات الأحماض الغيرعضوية مثل إنزيمات الفوسفاتيز phosphatase وتشمل إنزيمات إستريز أحادي الفوسفات monophosphoestrase وإستريز ثنائيي الفوسفات diphosphoestrase وإستريزثلاثي الفوسفات polyphosphoestrase

❖ إستريز أحادي الفوسفات monophosphoestrase وينقسم إلي قسمين :

١) الفوسفاتيزات القلوية Alkaline phosphatase وتعمل علي درجة حموضة (pH) ٩ مثل فوسفاتيز الدم وفوسفاتيز العظام .

٢) الفوسفاتيزات الحامضية Acid phosphatase وتعمل علي درجة حموضة (pH) منخفضة مثل فوسفاتيز الحيوانات المنوية والفوسفاتيز الموجود في غدة البروستاتا .

ويوجد نوع جديد من الفوسفاتيزات وهي الميتافوسفاتيزات Metaphosphatases الذي يحلل مركبات الــ Meta - to - orthophosphate وتقع الفوسفاتيزات التي تحلل مركب الجلوكوز-٦-فوسفات والجلسروفوسفات تحت مجموعة إستريز أحادي الفوسفات monophosphoestrase

❖ إستريز ثنائيي الفوسفات diphosphoestrase ويقع تحتها إنزيمات النيوكلوتيديزات Nucleotidases مثل إنزيمات الريبونيوكليز Ribonuclease والديزوكسي ريبونيوكلير Dexoxyribonuclease التي تحلل الأحماض النووية الــ RNA والــ DNA علي التوالي إلي نيوكليوتيداتها .

❖ إستريز عديد الفوسفات Polyphosphoestrase : ويقع تحتها إنزيم الأدينوزين ثلاثي Adenosine Triphosohatase (ATPase) الموجود في العضلات والذي يعمل علي تحليل الــ ATP .

III. بعض إنزيمات التحليل المائي الأخري Other hydrolytic enzymes :

١) إنزيم الأرجينيز Argenase الذي يحلل الأرجنين إلي حمض الأورنيثين واليوريا في دورة كربس لليوريا :

$$\text{Argenine} \xrightarrow{\text{Argenase}} \text{Ornithine} + \text{Urea}$$

ويعمل هذا الإنزيم في الوسط شديد القلوية (pH 10) ويقف عمل هذا الإنزيم بواسطة الحمض الأميني الليسين Lysine لأنه مشابه له في التركيب كما يقف عمله تماما بواسطة حمض الأورنيثين .

٢) إنزيم اليوريز Urease ويقوم بتحليل اليوريا إلي ثاني أكسيد الكربون والأمونيا :

$$\text{يوريا} + \text{ماء} \xrightarrow{\text{Urease}} \text{ثاني اكسيد الكربون + أمونيا}$$

٣) إنزيم الجلوتامينيز Glutaminase وهو يحول الحمض الأميني الجلوتاميك إلي الجلوتامين .

$$\text{Glutamic acid} + NH_3 \pm H_2O \underset{}{\overset{\text{Glutaminase}}{\rightleftarrows}} \text{Glutamine}$$

ثانيا : إنزيمات الإضافة

Adding Enzymes or Lyases

وهي الإنزيمات التي تضيف أو تنزع إحدي المجموعات من المركب لتحوله إلي مركب آخر . وهي تنقسم إلي أربعة أقسام حسب المجموعة التي تضيفها أو تنزعها :

I) إنزيمات تضيف أو تنزع مجموعة ماء (H_2O) ومنها :

١) إنزيم الأكونيتيز Aconitase : الذي يشارك في عمليات الأكسدة في الكربوهيدرات .

حيث يحفز تفاعل تحويل حمض السيتريك إلي حمض الأيزوسيتريك :

Citric acid		Acontic acid		Isocitric acid
COOH		COOH		COOH
CH_2		CH_2		CH_2
HO-C-COOH	$\overset{\pm H_2O}{\rightleftarrows}$	C-COOH	$\overset{\pm H_2O}{\rightleftarrows}$	CHCOOH
CH_2		CH		CHOH
COOH		COOH		COOH

٢) إنزيم الإينوليز Enolase : يحفز تفاعل تحويل ٢- فوسفو حمض الجلسريك 2-phosphoglyceric acid إلي فوسفات حمض البيروفيك phosphopyrovic acid

2-phosphoglyceric acid		phosphopyrovic acid	
CH_2OH		CH_2	
CHOP	$\rightleftarrows$	COP	$+ H_2O$
COOH		COOH	

٣) يحول حمض الفيوماريك Fumaric acid إلي حمض الماليك Malic acid .

COOH CH CH COOH Fumaric acid	⇌	COOH CH_2 CHOH COOH Malic acid	$+H_2O$

٤) إنزيم جليوكساليز Glyoxalase يحول مركب ميثايل جليوكسال Methylglyoxal إلي حمض اللاكتيك Lactic acid . وهو إنزيم واسع الإنتشار في جميع أنسجة الحيوانات. ويحتاج هذا التفاعل مركب الجلوتاثيون وهو ببتيد ثلاثي يتكون من الأحماض الأمينية الجلبسين والجلوتاميك والسستين .

CH_3 C=O COH	$+H_2O$ ⇌	CH_3 CHOH COOH
Methyglyoxal		Lactic acid

٥) Serine deaminase وهو إنزيم يساعد في نزع مجموعة H_2O من السيرين في عملية نزع مجموعة الأمين كالآتي :

CH_2OH $CH\text{-}NH_2$ COOH Serine	$\pm H_2O$ ⇌	CH_2 $C\text{-}NH_2$ COOH	⇌	CH_3 C = NH COOH	$+H_2O$ ⟶	CH_3 C=O COOH	$+NH_3$

II) إنزيمات تضيف أو تنزع مجموعة ثاني أكسيد الكربون (CO_2) ومنها :

وتساعد هذه الإنزيمات علي عمليات تثبيت مجموعة (CO_2) في تفاعلات التمثيل الكلوروفيللي ومن الأمثلة في عمليات التمثيل الغذائي :

$$R - CH - NH_2 = COOH \longrightarrow R - CH_2 - NH_2 + CO_2$$

وتسمي هذه الأإنزيمات بإنزيمات الكاربوكسيلير Carboxylase وتحتاج إلي قرين إنزيم Co-carboxylase وهو عبارة عن Thiamine pyrophosphate (TPP) (أحد مشتقات فيتامين B_1)

١) إنزيم الكاربوكسيلير Carboxylase الذي يوجد في بعض الأحياء الدقيقة وفي النباتات وهو يساعد علي نزع مجموعة (CO_2) من حمض البيروفيك ويحوله إلي أسيتالدهيد :

CH_3 C=O COOH Pyrovic acid	Carboxylase ⟶	CH_3 COH Aceyaldhyde	$+ H_2O$

٢) إنزيم ديكربوكسيلاز حمض الماليك Malic decarboxylase الذي يمكن وضعة تحت قسم إنزيمات الديكربوكسيلاز Decarboxylases كما يمكن وضعة تحت قسم إنزيمات الديهيدروجينير Dehydrogenases لأنه يحفر تلك العمليتين .

COOH CH_2 CHOH COOH	NADP ⇌	CH_3 C=O COOH	+	CO_2 + $NADPH_2$
Malic acid		Pyrovic acid		

٣) إنزيم ديكربوكسيليز حمض الأوكسالوخليك Oxaloacetic decarboxylase: وهو إنزيم منتشر جدا يساعد علي تحويل حمض الأوكسالوخليك إلي حمض بيروفيك في تفاعل عكسي

COOH CH_2 C=O COOH	$\pm CO_2$ ⇌	CH_3 C=O COOH
Oxaloacetic acid		Pyrovic acid

ويقال أن البيوتين (Vit.H) يساعد علي هذا التفاعل .

٣) إنزيم ديكربوكسيليز حمض الأوكسالوسكسينيك Oxalosaccinic decarboxylase:

يحول حمض الأوكسالوسكسينيك إلي حمض الفاكيتوجلوتاريك

COOH CH_2 COOH C=O COOH	$\pm CO_2$ ⇌	COOH CH_2 CH_2 C=O COOH
Oxaloacetic acid		α-Ketoglutaric acid

III) إنزيمات تضيف أو تنزع مجموعة أمونيا NH_2 : مثل إنزيم الأسبارتيز Aspartase الذي ينزع مجموعة الأمونيا من حمض الأسبارتيك Aspartic acid ويحوله لحمض الفيوماريك Fumaric acid.

COOH CH_2 $CH\text{-}NH_2$ COOH	⇌	COOH CH CH COOH	+	NH_3

IV) إنزيمات إضافة أخري : مثل إنزيم الألدوليز Aldolase الذي يحول مركب Fractose 1-6 phospate كالآتي :

Fractose 1-6 phospate ↔ Glyceryl aldehyd phosphate + Diphospho acetone hydroxide

ثانيا : الإنزيمات الناقلة

Transferase or Transfering Enzymes

وهي الإنزيمات التي تساعد علي نقل مجموعة من المجموعات Radical من مركب إلي مركب آخر . وقد تكون هذه المجموعة إيدروجين ـ فوسفات ـ جليكوسيد ـ أمين ـ كربوكسيل ـ ميثايل ـ سلفاهيدرايل ـ أسيتيل ـ كيتون ـ ألدهيد ... إلخ ويمكن تصوير عمليات النقل كالآتي :

$$A\text{-}R + B \rightleftharpoons A + B\text{-}R$$

حيث A و B مركب معطي ومركب مستقبل علي التوالي و R هي المجموعة المنقولة . ويلاحظ أن إنزيمات نقل مجموعة الإيدروجين Drhydrogenases علي الرغم من كونها ناقلة لمجموعة الإيدروجين إلا أنها من إنزيمات الأكسدة والإختزال أيضا لذا سنتكلم عنها في موضعها الأخير .

وعموما يجب أن يؤخذ في الإعتبار تكوين مركب وسطي بين الإنزيم والمركب المعطي وقد يكون تكوين المركب الوسطي كالآتي :

$$A\text{-}R + \text{Enzyme} \rightleftharpoons A + \text{Enzyme}\text{-}R$$

$$\text{Enzyme}\text{-}R + B \rightleftharpoons \text{Enzyme} + B\text{-}R$$

وأي طاقة موجودة علي المجموعة تنتقل معها إلي المركب الآخر . وقد يتكون المركب الوسطي بطريقة أخري كالآتي :

$$A\text{-}R + B + \text{Enzyme} \rightleftharpoons A\text{-}R\text{-}B\text{-Enzyme} \rightleftharpoons A .. B\text{-}R\text{-Enzyme} \rightleftharpoons A + B\text{-}R + \text{Enzyme}$$

هذا ... ولبعض الإنزيمات التي تعتبر من إنزيمات التحلل المائي القدرة أيضا علي تحفيز تفاعلات نقل مجموعات من مركب إلي مركب آخر وبذا يكون لها القدرة علي تحفيز التفاعلين ولذلك تسمي الإنزيمات ذات النشاط المزدوج Enzymes of dual activity . فيوجد في عصير ثمار الموالح إنزيمات من نوع Monophosphatases التي تبدو لأول وهلة أنها من إنزيمات التحلل المائي حيث يمكنها تحليل أنواع مختلفة من الفوسفات العضوية ولكنها تساعد ـ في الوقت نفسه علي نقل مجموعة فوسفور ومن الأمثلة علي ذلك التفاعلات الآتية :

1) Methanol + Nitrophenyl phosphate ⇄ Methyl phosphate + Netrophenol
2) Glucose -1-phosphote + Glucose -1-phosphote ⇄ Glucose -1,6-phosphote + Glucose

١) **الإنزيمات الناقلة لمجموعة الفوسفات Transphosphorylation** :

تساعد هذه الإنزيمات علي نقل مجموعة فوسفات من مركب إلي آخر مع نقل الطاقة سواء أكانت عالية أو غيرعالية . وتعتبر إنزيمات الفوسفوكينيز Phosphokinases الواسعة الإنتشار في جميع الأنسجة النباتية والحيوانية والخميرة ..وغيرها من أهم الأمثلة علي نقل مجموعة الفوسفات من الـ ATP إلي مركبات كثيرة جدا والتي يمكن تلخيصها فيما يأتي :

- إنزيم Lohman أو الـ Creatin phosphokinase :

Creatin + ATP ⇄ Creatinphosphate + ADP

- إنزيم أرجنين فوسفوكينيز أو الـ Argenin phosphokinase :

Argenin + ATP ⇄ Argeninephosphate + ADP

- إنزيم الهكسوكينيز أو الـ Hexokinase :

Glucose + ATP ⇄ Glucose -6- phosohate + ADP
Fructose + ATP ⇄ Fructose -6- phosohate + ADP
Mannose + ATP ⇄ Mannose -6- phosohate + ADP
Glucosamine + ATP ⇄ Glucosamine -6- phosohate + ADP

- إنزيم الجلكونوكينيز أو الـ Gluconokinase :

Gluconic acid + ATP ⇄ Gluconic -6- phosohate + ADP

- إنزيم الفراكتوكينيز أو الـ Fructokinase :

Fructose + ATP ⇄ Fructose -1- phosohate + ADP

- إنزيم الريبوكينيز أو الـ Ribokinase :

Ribose + ATP ⇄ Ribose -5- phosohate + ADP
Desoxyribose + ATP ⇄ Desoxyribose -5- phosohate + ADP

- إنزيم الجلاكتوكينيز أو الـ Glactokinase :

Galactose + ATP ⇄ Glactose -1- phosohate + ADP

- إنزيم ٦ فوسفوفراكتوكينيز أو الـ 6 - Phosphofractokinase :

Fructose - 6 - phosphate + ATP ⇄ Fructose -1,6- phosohate + ADP

- إنزيم ١ فوسفوفراكتوكينيز أو الـ 1-Phosphofractokinase :

Fructose - 1 - phosphate + ATP ⇄ Fructose -1,6- phosohate + ADP

- إنزيم ٦ فوسفوجلوكوكينيز أو الـ 6 - Phosphoglucokinase :

Glucose - 6 - phosphate + ATP ⇄ Glucose -1,6- phosohate + ADP

- إنزيم فوسفوجليسريك كينيز أو الـ Glyceric Acid Phosphokinase :

Diphosphoglyceric acid + ATP ⇄ Triphosphoglyceric acid + ADP

- إنزيم بيروفيك فوسفوكينيز أو الـ Pyrovic Phosphokinase :

Pyrovic acid ⇄ Phosphoinol pyrovic acid

- إنزيم فلافوكينيز أو الـ Flavokinase :

Riboflavin ⇄ Riboflavin phosphate

- إنزيم ميوكينيز أو الـ Mukinase :

ADP ⇄ AMP

ADP + ADP ⇄ ATP + AMP

ATP + UDP ⇄ UTP + ADP

ATP + GDP ⇄ GTP + ADP

DPN ⇄ TPN (الإنزيم غير معروف)

٢) **الإنزيمات الناقلة لمجموعة الجليكوسيد Transglycosylation** :

تنقل مجموعة الجليكوسيد بإحدي الطريقتين الآتية :

أ) **نقل مجموعة الجليكوسيد بواسطة إنزيمات الجليكوسيديز**

Transglycosylation By Glycosidases :

توجد إنزيمات تنقل مجموعة الجليكوسيد Glycocidic radical من جزئ إلي جزئ آخر دون أن يكون لمجموعة الفوسفات أي دور في عملية النقل والجزئ الذي ينقل هو مجموعة أخري غير الفوسفات . وتسمي هذه الإنزيمات إنزيمات السكاريز Sccharases وهي التي تكون السكريات العديدة أو الثنائية . وقد تكون المجموعة المنقولة جليكوسيدية أو مجموعة فراكتوسيدية Glycosidic or Fractosidic Radical ومن أمثلة هذه الإنزيمات ــ الموجود معظمها في الأحياء الدقيقة ــ ما يأتي :

١) نقل المجموعة الفراكتوسيدية Transfructosylation بواسطة إنزيم سكاريز الخميرة Yeast saccharase. ويلاحظ هنا أن مجموعة الجلوكوز لا ينقلها هذا الإنزيم

Sucrose + Succrose ⇄ Fructosyl sycrose + glucose

٢) إنزيم سكاريزفطر الأسبرجيللس Aspergillus saccharase الذي يقوم بنفس نشاط الإنزيم السابق غير أنه يمكن أن يعمل علي مركبات أخري غير السكروز مثل سكريات أخري أو سكريات كحولية أو مركبات كحولات أولية أليفاتية أو حلقية . ويوجد هذا الإنزيم أيضا في النباتات الراقية كالبنجر والكرنب .

٣) إنزيم المالتيز الذي يساعد علي نقل مجموعة جلوكوسيد Transglycosylationكالآتي

Maltose + Maltose ⇄ Maltotriaose + Glucose

Maltose + Maltotriaose ⇄ Maltotetraose + Glucose.... وهكذا

٤) وهناك أيضا إنزيم يقوم بنقل مجموعة جليكوسيد بالإضافة إلي التحليل المائي لسكر المالتوز . فتفرز أحد الكائنات الحية الدقيقة المسمي بالـــ *Leuconstoc dextronicum* إنزيم يسمي Dexstran succharase يساعد علي تحليل السكروز إلي جلوكوز وفراكتوز حيث يستخدم الفراكتوز في عمليات التمثيل الغذائي أما الجلوكوز فيستعمله في تكوين مركب الـــ Dexstran بواســطة رابطة ١–٦ ألفا جلوكوبيرانوسيد 1,6 α - glucopyranoside

٥) ويوجد نوع آخر من الإنزيمات تفرزها بعض الكائنات الحية الدقيقة إسمه Levan saccharase الذي يكون سكر عديد إسمه Levan من رابطة ٢ – ٦ فراكتوفيرانوسيد 2,6 - fractofuranoside بعد تحليل السكروز إلي جلوكوز وفراكتوز حيث يستخدم الفراكتوز في تكوين السكر السابق .

٦) أما *Neisseria perflava* فيفرز إنزيم Amylosuccarase يساعد علي تكوين الجليكوجين من تحليل السكروز إلي جلوكوز وفراكتوز وإستخدام الجلوكوز في تكوين الجليكوجين بتكوين رابطة جليكوسيدية ألفا ١ – ٤ .

٧) تفرز بكتيريا *Escherichia coli* إنزيم Amylomaltase الذي يحول سكر

٨) المالتوز إلي جلوكوز + سكر عديد عبارة عن جليكوجين أو نشا .

ب) **نقل مجموعة الجليكوسيد بواسطة إنزيمات الفوسفوريليز :**

Transglycosylation By Phosphorylases :

يمكن عن طريق هذا التفاعل الإنزيمي نقل مجموعة الجليكوسيد من مركب إلي مركب آخر بحث يكون مادة بداية التفاعل starting material هي الجلوكوز –١– فوسفات .

ومن الأمثلة علي هذا التفاعل الإنزيمي إمكانية نوع من البكتيريا يعرف بإسم *Pseudomonas saccharophile* من تكوين إنزيم Phosphorylase يحفز تكوين السكروز عن طريق نقل الفراكتوز (جليكوسيد) إلي الجلوكوز –١– فوسفات بتفاعل عكسي

Glucose-1-phosphate + Fructose ⇌ Sucrose + Phosphoric acid

ونوضح فيما يلي المعادلة الخاصة بتفاعل تكوين السكروز بمساهمة إنزيم السكروز فوسفوريليز Sucrose- phosphorylase الذي يسمي طبقا للتقسيم الجديد إنزيم السكروز جلوزيل ترانسفيريز Sucrose glycosyl Transferase

نقل المجاميع الجليكوزيدية ⇌ فوسفورو ليز ، + H_3PO_4

α – D – جلوكوبيرانوز – ١ – فوسفات + β – D – فركتوفيورانوز ⇌ سكروز (α – D – جلوكوبيرانوزيدو β – D – فركتوفيورانوزيد)

ويمكن إعتبار هذا التفاعل عملية تكثيف لوحدة سكر سداسي لتكوين السكر الثنائي (سكروز) مع إنفراد حمض الفوسفوريك . كما يمكن إعتبارها عملية نقل مجموعة جليكوسيد فوسفاتي إلي مجموعة أخري (جليكوسيد آخر) لتكوين السكر الثنائي .

ويجب التنويه هنا إلي عدم إمكانية الجلوكوز وحده (الغير مفسفر) من تكوين السكر الثنائي مع الفراكتوز بواسطة هذا الإنزيم . إذ لابد من فسفرة الجلوكوز أولا (أو فسفرة الفراكتوز أولا) ليدخل في التفاعل علي صورة جلوكوز – ١ – فوسفات .

ويمكن بواسطة هذا الإنزيم أن يحل أي مادة أخري(aglycone) غيرسكرية مثل L-arabinose, D-xyloketone, L- Sorbose محل الفراكتوز (Fractosidic radical)

Glucose -1-Fractoside (Sucrose) + Sorbose → Glucose -1- Sorboside + Fractose

تكوين النشا أو الجليكوجين بواسطة إنزيم الفوسفوريليز (Amylophosphorylase) :

تحتوي كثير من الأنسجة الحيوانية والنباتية علي إنزيمات قادرة علي تحليل وتكوين النشا أو الجليكوجين وتتم هذه العمليات بواسطة إنزيم الفوسفوريليز .

ويحتوي إنزيم الفوسفورليز المحضر من الأنسجة الحيوانية (عكس الإنزيم النباتي المحضر من الخميرة)علي صورة منه غير نشطة حيث يتم تنشيطه بحمض اليوريديل Uridylic acid وتكوين الصورة النشطة (الفوسفورليزA) .
ويعتقد أن حمض اليوريديل ما هو إلا مجموعة فعالة Prosthetic group .
ويحتاج تكوين النشا أو الجليكوجين بواسطة إنزيم الفوسفورليز Sorbose إلي وجود جزئ من النشا(يحتوي علي ٣ : ٤ وحدات من الجلوكوز علي الأقل) يعمل كبادئ Starter تستخدم كخطاف يمسك عليها الإنزيم ليشبك به بقية الجلوكوز-١-فوسفات. وهكذا تتم عملية نقل مجموعات الجلوكوز-١- فوسفات إلي بقية جزئ النشا أو الجلوكوز .

٣) **الإنزيمات الناقلة لجزئ الريبوز Transribosylation** :

وهي تشبه عملية نقل جزئ الجلوكوز Transglycosylation لتكوين النشا أو الجليكوجين وتلعب عملية نقل سكر الريبوز والديزوكسي ريبوز دورا هاما في عملية التمثيل الغذائي للبروتينات النووية Nucleoprotens وهي السكريات التي يتم نقلها في هذه الحالة . ويجب أن يتم فسفرة السكر الخماسي أولا لتكوين فوسفات السكر الخماسي Pentose - 1 - phosphate الذي ينقل بعد تكوينه إلي وحدات اليوريدين أو البريميدين بواسطة إنزيم الفوسفوريليز الخاص بالسكريات الخماسية .

Ribose or Desoxyribose + ATP → Ribose - 1 - phosphate
Ribose - 1 - phosphate + Adenine → Adenine - Ribose - 1 - phosphate

ويمكن أن تتكون النيوكليوسيدات من بعضها البعض عن طريق نوع من عملية transglycosylation بدون أخذ مجموعة فوسفات كالآتي :

Adenine N.desoxyriboside + Hypoxanthine ⇄ Hypoxanthine N.deoxyriboside + Adenine

٤) **الإنزيمات الناقلة للرابطة الببتيدية Transfer of peptid link** :

تكوين رابطة ببتيدية : يحتاج تكوين رابطة ببتيدية ــ عند تكوين سلسلة من البروتين أو لتكوين بعض المركبات ــ إلي إنزيمات معينة . فيحتاج تكوين الرابطة الببتيدية في جزئ حمض الــ Benzoylglycine (hippuric acid) مثلا إلي إنزيم

خاص يوجد في كبد الحيوانات يمكنه أن يساعد في عملية إتحاد حمض البنزويك Benzoic acid والحمض الأميني الجليسين Glycine في وجود الــ ATP وقرين الإنزيم CoA في تتابع تفاعلات كما يلي :

1) Benzoic acid + ATP → Adenylbenzoate + pyrophosphate P -P
2) Adenylbenzoate + CoA → Benzoil CoAHS + AMP
3) Benzoil CoAHS + Glycine → Benzoilglycine (hippuric acid) + CoA

وكذلك تكوين الجلوتامين وهو عبارة عن أميد حامض الجلوتاميك بواسطة إنزيم خاص موجود في الأنسجة الحيوانية يساعد علي إتحاد الأمونيا مع حمض الجلوتاميك في وجود الــATP كالآتي :

Glutamic acid + Ammonia + ATP ⇄ glutamine + ADP

$$\begin{array}{l} COOH \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CHNH_2 \\ COOH \end{array} + NH_3 + ATP \rightleftharpoons \begin{array}{l} C{=}ONH_2 \\ CH_2 \\ CH_2 \\ CHNH_2 \\ COOH \end{array} + ADP + H_2O$$

Glutamic acid → Glutamine

٥) الإنزيمات الناقلة لمجموعة الببتيد Transpeptidation :

لقد ثبت نقل مجموعة الببتيد عمليا بوضع مركب الجلوتاثيون Glutatione وهو ببتيد ثلاثي Tripeptide مكون من ثلاثة أحماض أمينية هي الجليسين(Gly) Glycine والسستين(Cys) Cysteine وحمض الجلوتاميك (Glu) Glutamic acid ويشار إلي تركيبه إختصارا (Glu - Cys - Gly) مرتبطة مع بعضها برابطتين ببتيدتين هكذا

$$HOOC{-}\underset{NH_2}{\overset{H}{C}}{-}CH_2{-}CH_2{-}CO \,\vdots\, {-}NH{-}\underset{CH_2SH}{\overset{H}{C}}{-}CO \,\vdots\, {-}NH{-}CH_2{-}COOH$$

Glutamic acid | Cysteine | Glycine

Glutathione

فإذا وضعنا الثلاثة أحماض الأمينية معا في حالة حرة مع مركب الجلوتاثيون في وجود إنزيم Intercellular peptidase المختص علي درجة الحرارة المثلي لنشاط

الإنزيم فإنه يتكون مركبات ببتيدية عديدة من الثلاثة إحماض الأمينية (التي أمكن فصلها بالتحليل الكروماتوجرافي) مثل (Glu - Cys - Gly) أو (Cys - Glu - Gly) أو(Gly - Glu - Cys) وهكذا . ويعتبرهذا من أهم الإكتشافات الحديثة التي توضح إمكانية تكوين سلاسل مختلفة ن البروتينات الموجودة فعلا بواسطة ترتيب مختلف للأحماض الأمينية في سلسلة البروتين rearrangment of amino acids بواسطة الإنزيمات الخاصة الناقلة لمجموعات الأمين أو الكربوكسيل .

٦) **الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين Transamonation** :

وهي الإنزيماتالتي تنقل مجموعة الأمين من الحمض الأميني إلي الحمض الكيتوني لتكوين حمض أميني جديد . ويحفز هذا التفاعل إنزيم خاص يسمي الإنزيم الناقل لمجموعة الأمين أو الـ Transaminase ولعل أشهر الأمثلة علي ذلك هو إنتقال مجموعة الأمين من الحمض الأميني الجلوتاميك إما إلي الحمض الكيتوني Oxaloacetic acid أو إلي الحمض الكيتوني Pyrovic acid ليكون الحمض الأميني اسبارتيك Aspartic acid أو الحمض الأميني ألانين Alanine علي الترتيب مع تكوين حمض كيتوني ألفاكيتوجلوتاريك α- Ketoglutaric acid . ويسمي الإنزيم الذي يحفز نقل مجموعة الأمين من حمض الجلوتاميك إلي الحمض الكيتوني أوكسالوأسيتيك لتكوين الحمض الأميني أسبارتيك Glutamic- Oxaloacetic Transaminase(GOT)

$$\text{Glutamic} + \text{Oxaloacetic} \xrightarrow{\text{(GOT)}} \text{Aspartic acid} + \alpha\text{- Ketoglutaric acid}$$

أما الإنزيم الذي يحفز نقل مجموعة الأمين من حمض الجلوتاميك إلي الحمض الكيتوني البيروفيك فيسمي Glutamic- Pyrovic Transaminase(GPT)

$$\text{Glutamic} + \text{Pyrovic} \xrightarrow{\text{(GPT)}} \text{Alanine} + \alpha\text{- Ketoglutaric acid}$$

وتوضح التفاعلات كالآتي :

$$\underset{\text{Glutamic acid}}{\text{COOH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-HCNH}_2\text{-COOH}} + \underset{\text{Oxalacetic acid}}{\text{COOH-CH}_2\text{-CO-COOH}} \rightleftarrows \underset{\text{Aspartic acid}}{\text{COOH-CH}_2\text{-HCNH}_2\text{-COOH}} + \underset{\alpha\text{-Ketoglutaric acid}}{\text{COOH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-COOH}}$$

$$\text{Glutamic acid} + \underset{\text{Pyruvic acid}}{\text{CH}_3\text{-CO-COOH}} \rightleftarrows \underset{\text{Alanine}}{\text{CH}_3\text{-HCNH}_2\text{-COOH}} + \alpha\text{-Ketoglutaric acid}$$

ولهذه الإنزيمات أهمية خاصة في تشخيص وظائف الكبد عند المرضي بإلتهابات أو تليف الكبد Hepatitis or Hepatic fibrosis . وتحتوي إنزيمات الـ Transaminases علي مجموعة فعالة Prosthetic group عبارة عن مركب فوسفات البيرودوكسال Pyrodoxal phosphate وهو احد مشتقات فيتامين B_6 . ويوجد من إنزيمات الـ Transaminases حوالي ٢٢ إنزيم تعمل كل منها علي حمض أميني معين .

٧) الإنزيمات الناقلة لمجموعة أميدين Transamidation :

ومن الأمثلة عليها هو نقل مجموعة الأميدين

$$NH_2 - C{=}NH$$

من الحمض االأميني الأرجنين Argenineإلي الحمض الأميني الجليسين Glycine

$$\underset{\text{Argenine}}{NH_2\text{-}C{=}NH\text{-}NH\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH\text{-}NH_2\text{-}COOH} + \underset{\text{Glycine}}{NH_2\text{-}CH_2\text{-}COOH} \xrightarrow{\text{Transamidation}} \underset{\text{Ornithin}}{NH_2\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH\text{-}NH_2\text{-}COOH} + \underset{\text{Guanido-acetic acid}}{NH_2\text{-}C{=}NH\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOH}$$

٨) الإنزيمات الناقلة لمجموعة الميثايل Transmethylation :

عمليات نقل مجموعة الميثايل (CH_3) معروفة في التفاعلات البيولوجية . ويوجد الكثير من المركبات التي تعطي مجموعة الميثايل Methyl donator مثل الكولين

والميثايونين ومن الأمثلة علي ذلك هو إنتقال مجموعة الميثايل من الكولين أو الميثايونين إلي الجليكوسيامين لتكوين الكرياتين :

Transmethylation (- CH_3) from Choline or methionine

Glycocyamine ⟶ Creatine

NH_2
C =NH
H . N . CH_2 . COOH ⟶ NH_2
C =NH
CH_3 . N . CH_2 . COOH

٩) **الإنزيمات الناقلة لمجموعة السلفوهيدريل Transthiolation (SH)** :

توجد بعض الإنزيمات التي تساعد علي نقل مجموعة السلفوهيدرايل من مركب الـ Homocystein إلي مركب السيرين Derine كما هو موضح في التفاعلات الآتية :

Methionine		Homo-cysteine		Serine		Cystathionine		Cysteine
CH_3								
S		SH		$HOCH_2$		S———CH_2		$HSCH_2$
CH_2	→	CH_2	+	$HCNH_2$	→	CH_2 $HCNH_2$	→	$HCNH_2$
CH_2		CH_2		COOH		CH_2 COOH		COOH
$HCNH_2$		$HCNH_2$				$HCNH_2$		
COOH		COOH				COOH		

ويساعد علي هذه التفاعلات إنزيمان أحدهما يكون الـ cystothionine ويسمي إنزيم cystothionase ويوجد في كبد الفئران والآخر لتحليل الـ cystothionine إلي سيستينCysteine وهوموسيرين Homoserine ويعمل Pirodoxal phosphate كقرين إنزيم Co-enzyme لكلا الإنزيمين .

١٠) **الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأسيتيل Transacetylation** :

أصبحت عملية نقل مجموعة الأسيتيل من مركب إلي مركب آخر من أهم التفاعلات الحيوية في عمليات التمثيل الغذائي . حيث تدخل في كثير من تفاعلات

التخلص من سمية detoxication لكثير من المواد الغريبة في الجسم مثل مركبات السلفا مثل السلفوناميدات Sulphonamides وغيرها .

ويوجد في الخلايا إنزيمات خاصة تساعد علي نقل مجموعة الأسيتيل بمساعدة Co-enzyme A والـــ ATP ويعتبر Co-enzyme A المركب الذي يقوم بنقل مجموعة الأسيتيل عن طريق تكوين مركب منه مع الأسيتيل يسمي Acetyl Co-enzyme A ويتكون هذا المركب بمساعدة إنزيم الأسيليز Acelase بالطريقة الآتية :

١) حمض الخليك + ATP ⇌ خلات الأدينيل + بيروفوسفات

٢) خلات الأدينيل + Co-enzyme A ⇌ Acetyl Co-enzyme A + AMP

ويمكن أن تنتقل مجموعة الأسيتيل الموجودة علي Acetyl Co-enzyme A إلي مركب آخر ليكون معه مركب جديد عبارة عن اسيتيل هذا المركب فيمكن مثلا أن تنتقل مجموعة الأسيتيل إلي الكولين ليكون الأسيتيل كولين كالآتي :

Acetyl Co-enzyme A + Choline ⇌ Acetylcholine + Co-enzyme A

١١) **<u>الإنزيمات الناقلة لمجموعة كيتون Transketolation</u>** :

ويحدث أثناء التفاعل بين جزيئين من فوسفات السكر Sugar phosphate حيث يحدث بينهما إنتقال المجموعة الكيتونية ($- CO - CH_2 - OH$) من أحدهما إلي الآخر . فيمكن مثلا تفاعل بين جزيئين من فوسفات سكر خماسي Pentose sugar phosphate ليعطي فوسفات سكر ثلاثي Triosphosphate وفوسفات سكر سباعي Heptosephosphate

$$C_5 + C_5 \rightleftharpoons C_3 + C_7$$

١٢) **<u>الإنزيمات الناقلة لمجموعة ألدهيد Tranaldolation</u>** :

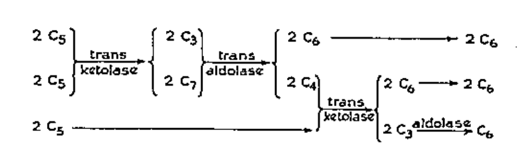
وهو تفاعل مماثل غير أنه في هذا التفاعلتكون الوحدة التي يتم نقلها هي مجموعة ألدهيد ($- CHOH - CO - CH_2OH$) ويحدث هذا نتيجة تفاعل بين جزيئين أحدهما فوسفات سكر ثلاثي Triosphosphate والآخر فوسفات سكر سباعي Heptosephosphate ليكونا جزيئين من فوسفات السكر أحدهما فوسفات سكر سداسي Hexose phosphate والآخر فوسفات سكر رباعي Tetrose phosphate

$$C_3 + C_7 \rightleftharpoons C_6 + C_4$$

ويعتبر التفاعلين السابقين وسيلة لتحويل السكريات الخماسية إلي سكريات ثلاثية أثناء عمليات التمثيل الغذائي بجانب تكوين السكر السداسي من جزيئين من السكر الثلاثي بمساعدة إنزيم الألدوليز Aldolas

$$C_3 + C_3 \rightleftharpoons C_6$$

وفيما يلي يمكن تلخيص عمليتي نقل مجموعة الكيتون مجموعة الألدهيد



Summary of the transketolase and transaldolase reactions.

ثالثا : إنزيمات التشابه

Isomering Enzymes

وتعمل هذه الإنزيمات علي تحفيز تفاعلات يكون من نتيجتها تحويل بعض المركبات إلي مركبات مشابهة لها. ويمكن تقسيم هذه المجموعة من الإنزيمات إلي تحت مجموعتين هما:

١) **مجموعة إنزيمات التشابه** : وهي التي تحفز تفاعلات يكون من نتيجتها تحويل مركب إلي مركب بسيط مشابه للأول وتسمي هذه الحالة بالتشابه البسيط Símple Isomeration .

٢) **مجموعة إنزيمات التحوير** : وهي التي تحفز تفاعلات يكون من نتيجتها إحداث تحوير داخلي في الجزء يشمل غالبا تغيير موضع الفوسفات علي الجزئ .

١) **مجموعة إنزيمات التشابه** : ومن أمثلتها :

- إنزيم Glucose phosphate isomerase ويقوم هذا الإنزيم بإعادة الترتيب الداخلي لجزئ الجلوكوز – ٦ – فوسفات وتكوين الفراكتوز – ٦ – فوسفات.

$CH_2OPO_3H_2$ … HO, OH, OH, HOH ⇌ (glucose phosphate isomerase) $H_2O_3POCH_2$ … CH_2OH, HO, OH, OH

- إنزيم Triose phosphate isomerase ويقوم بتحفيز تفاعل التحوير العكسي بين كل من Dihydroxy acetone phosphate و Glyceraldhyde 3-phosphat كالآتي :

Glyceraldhyde 3-phosphat		Dihydroxy acetone phosphate
$CH_2OPO_3H_2$	⇌	$CH_2OPO_3H_2$
CHOH		C=O
CHO		CH_2OH

- إنزيم الأكونتيز Acontase الذي يقوم بتفاعل إعادة ترتيب جزئ حمض الستريك بحيث تهاجر مجموعة الإيدروكسيل إلي ذرة الكربون المجاورة ليكون من نتيجة ذلك تكوين حمض الستريك المشابه مع تكوين حمض الأكونتيك كمركب وسطي .

Citric acid		Isocetric acid
CH_2-COOH	⇌	HO- CH-COOH
HO-C-COOH		CH-COOH
CH_2-COOH		CH_2-COOH

ويمكن إجمال التفاعلات كما يأتي :

Citric acid ⟷ Acontic acid ⟷ Isocetric acid

- إنزيم Phosphomannose Isomerase وهو يحفز التفاعل التالي :

Mannose-6-phosphate ⟷ Fructose-6-phosphate

٢) **مجموعة إنزيمات التحوير** : ولعل أبرز الأمثله عليها هو إنزيم Phosphogluco - mutase الذي يحفز التفاعل التالي .

Glucose-1-pohosphate ⟷ Glucose-6-pohosphate

CH₂OH … HOPO₃H₂ ⇌ CH₂OPO₃H₂ … HOH

glucose 1-phosphate   glucose 6-phosphate

رابعا : إنزيمات الأكسدة والإختزال .

Oxireductases

يمكن حدوث الأكسدة علي ثلاثة صور :

١)إضافة أكسوجين كما في حالة أكسدة الإيدروجين (H_2) إلي ماء (H_2O) وتسمي الأكسدةOxdation

٢)نزع ذرتي الإيدروجين وتسمي في هذه الحالة Dehydrogenation

٣)فقد إلكترونات كما هو الحال عند أكسدة أيون الحديدوز إلي أيون حديديك

$$Fe^{++} \longrightarrow Fe^{+++} + \text{electrone}$$

وفي الحالة الثانية لكي يتم أكسدة أي مركب يجب في نفس الوقت إختزال مركب آخر وتصبح المادة المعطية للإيدروجين hydrogen donator مادة مؤكسدة أما المادة المكتسبة للإيدروجينhydrogen donator فتصبح المادة المختزلة . وعموما يمكن تقسيم إنزيمات الأكسدة في هذه الحالة إلي قسمين :

الأول : إنزيمات تنقل الأيدروجين من المادة المؤكسدة إلي الأكسوجين مباشرة وتسمي في هذه الحالة بالإنزيمات المؤكسدة Oxidases . وهي عبارة عن بروتينات معشقة Conjugated proteins تحتوي علي مجموعة فعالة Prosthetic group عبارة عن أحد أيونات المعادن المختلفة مثل النحاس أو الحديد أو الخارصين

الثاني : إنزيمات تنقل الأيدروجين من المادة المؤكسدة إلي مادة أخري (غير الأكسوجين) قابلة للإختزال وتسمي هذه الإنزيمات في هذه الحالة بالإنزيمات النازعة للإيدروجين أو الديهيدروجينيزات Degydrogenases . تحتوي بجانب أحد أيونات المعادن السابقة علي مجموعة أدنين فلافين نيوكليتيد (FAD)

وعموما يمكن القول بأن إنزيمات الأكسدة والإختزال تتبع جميع الإنزيمات التي تحفز تفاعلات الأكسدة والإختزال التي يمكن توضيحها علي النحو التالي :

المادة المتفاعلة (مختزلة) + المستقبل (مؤكسد) ⇄ المادة المتفاعلة(مؤكسدة) + المستقبل (مختزل)

ويكون المحفز في هذه الحالة إنزيم الأكسدة والإختزال . ولما كانت الأكسدة هي نزع ذرات الإيدروجين (الإلكترونات) من المادة المتفاعلة بينما يتم الإختزال بإرتباط ذرات الإيدروجين (الإلكترونات) بالمستقبل . ومع إفتراض رمز المستقبل هو الحرف (A) ورمز المادة المتفاعلة هو الحرف (B) فإنه يمكن تصوير معادلة الأكسدة والإختزال التي تتم بمشاركة أحد إنزيمات الأكسدة والإختزال كالآتي :

$$A + BH_2 \xrightarrow{\text{إنزيم الأكسدة والإختزال}} AH_2 + B$$

وهكذا تكون إنزيمات الأكسدة والإختزال عبارة عن إنزيمات ناقلة Transferase تقوم بإسراع نقل ذرات الإيدروجين (الإلكترونات) من مادة إلي أخري . إلا أن فعل هذه الإنزيمات يتميز بعدد من الخواص الآتية التي تحتم فصلها في مجموعة خاصة :

١) تقوم إنزيمات الأكسدة والإختزال بتكوين أنظمة خاصة تعرف بأنظمة الأكسدة والإختزال Oxidation - reduction systems والتي عن طريقها يتم النقل متعدد المراحل لذرات الإيدروجين أو الإلكترونات من المادة الأصلية (المتفاعلة) إلي المستقبل النهائي (المادة المستقبلة) التي تكون قاعدة عامة للأكسوجين . وبذا تنتقل ذرات الإيدروجين إلي الأكسوجين حيث يتكون الماء . وتسمي إنزيمات الأكسدة والإختزال التي تقوم بنقل الإيدروجين أو الإلكترونات مباشرة إلي ذرات الأكسوجين بإنزيمات نزع الإيدروجين الهوائية Aerobic dehydrogenases أو إنزيمات الأوكسيديزات Oxidases enzymes بينما تسمي إنزيمات الأكسدة والإختزال التي تقوم بنقل ذرات الإيدروجين أو الإلكترونات من أحد مكونات

السلسلة أو النظام الإنزيني للأكسدة Oxidative enzymatic system or chain إلي المكون الآخر في النظام دون نقلها إلي الأكسوجين بإنزيمات نزع الإيدروجين اللاهوائية Anaerobic dehydrepgenases .

وإذا قام الإنزيم بتحفيز تفاعل نزع الإيدروجين من المادة المتفاعلة الأولية أو الإبتدائية (المادة المتأكسدة)مباشرة فإن الإنزيم يسمي في هذه الحالة بإنزيم نزع الإيدروجين الإبتدائي Primary dehydrepgenases بينما يسمي الإنزيم الذي يسرع من نزع ذرات الإيدروجين من المادة المتفاعلة الثانية (أي التي تلقت ذرات الإيدروجين من المادة الإبتدائية بواسطة إنزيم نزع الإيدروجين الإبتدائي Primary dehydrepgenases بإنزيم نزع الإيدروجين الثانوي Secondary dehydrepgenases (قد تكون المادة المتفاعلة الثانية هي نفس إنزيم التأكسد والإختزال الإبتدائي)

٢) لإنزيمات الأكسدة والإختزال القدرة علي إسراع عدد كبير من مختف تفاعل الأكسدة والإخنزال وذلك لأن الإنزيم الواحد منها يتكون من جزئين جزء بروتيني يسمي Apoenzyme وعدد محدود جدا من القرائن الإنزيمية (Co-enzyme)ويستطيع قرين الإنزيم الواحد الإرتباط بالعديد من الـ Apoenzyme ليعطي في كل مرة للإنزيم القدرة علي تحفيز تفاعل محدد وبذا يعطي للإنزيم السمة التخصصية له specification لمادة تفاعل معينة أو لمستقبل معين .

٣) لإنزيمات الأكسدة والإختزال القدرة علي إسراع أو تحفيز سلسلة من التفاعلات الكيميائية المرتبطة بإنطلاق الطاقة التي تستخدم في تحقيق التفاعلات التخليقية في الجسم بالإضافة إلي التفاعلات البيوكيميائية الأخري .

ومن أمثلة إنزيمات الأكسدة Oxidases : وهي التي تقوم بنقل الإيدروجين أو الإلكترونات مباشرة إلي ذرات الأكسوجين لتكوين جزئ ماء وتسمي Aerobic oxidases

$$AH_2 + \frac{1}{2}O_2 \longrightarrow A + H_2O$$

أوالتي تقوم بنقل الإيدروجدين وتكوين جزئ H_2O_2 قد تسمي بإنزيمات نزع الإيدروجين الهوائية Aerobic dehydrogenases :

$$AH_2 + O_2 \longrightarrow A + H_2O_2$$

□ إنزيمات الأكسدة Aerobic oxidases :

١) إنزيمات أكسدة المواد الفينولية أو الفينول أكسيدازات Phenol oxidases : وهي مجموعة من الإنزيمات تحفز أكسدة المركبات الفينولية وهي عبارة عن بروتينات تحتوي علي مجموعة نحاس . ويمكن تقسيمها إلي مجموعتين :

أ) Monophenol oxidases : وهي التي تحفز أكسدة مركبات الفينول الأحادية إلي كاتيكول ثم إلي كوينون o-quinone ثم إلي مركبات بنية غير معروفة التركيب عن طريق تفاعلات التكثيف Condensation reactions وهو ما يوضحه التفاعلات التالية :

OH → OH OH → O O → brown compounds

ب) Polyphenol oxidases : وهي التي تحفز أكسدة مركبات الفينول الثنائية أو العديدة. وهي تؤثر علي الكاتيكول أيضا لتكوين الكوينون o-quinone ومركبات بنية السابق ذكرها . كما تؤثر علي البيروجالول Pyrogallol مكونة purpurogalliوهو ما يوضحه التفاعلات التالية :

HO O OH OH OH ← HO HO HO

وإنزيم الـــ Polyphenol oxidase هو الذي يساعد علي إحمرار لون البطاطس أو تحوله إلي اللون البني عند تقطيعها . وكذالك بعض الفواكه كالتفاح بعد تقشيرها لأحتوائها علي مركبات فينولية ثنائية خصوصا الكاتيكول .

ج) إنزيم التيروزينيز Tyrosinase : وهو من إنزيمات الـــ Polyphenol oxidase المسئول عن تكوين اللون الغامق (البني أو الأسود) في جسم الحيوان حيث يحول هذا الإنزيم حمض التيروزين إلي صبغة الميلانين Melanin ذات اللون الإسود حسب التفاعلات الآتية

Tyrosinase ⟶ 3,4-dioxyphenylalanine (dopaquinone) ⟶ Melanin

ويدخل النحاس في تركيب هذا الإنزيم ولا يوجد في الحيوانات الألبينو .

Tyrosine → 3,4-Dioxyphenylalanine → Melanin

د) إنزيم أكسدة حمض الأسكوربيك ascorbic acid oxidase : يحفز أكسدة حمض الأسكوربيك وتحويله إلي Dehydroascorbic acid طبقا للمعادلة التالية :

$$\text{L-Ascorbic acid} + H_2O + O \rightarrow \text{Dehydroascorbic acid (hydrated)}$$

L-Ascorbic acid

Dehydroascorbic acid (hydrated)

هـ) إنزيم أكسدة السيتوكروم Cytochrome oxidase : وهو من أهم إنزيمات الأكسدة يحتوي علي أيون الحديد من مركب الهيم ويؤكسد *p*-phenylenediamine في وجود السيتوكروم C ومركب α-naphtol حيث يتكون Indophenol طبقا للمعادلة التالية :

$$H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}NH_2 + C_{10}H_7OH \rightarrow H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}N{=}C_{10}H_6{=}O$$

- **<u>إنزيمات نزع الإيدروجين الهوائية Aerobic dehydrogenases</u>** : والتي تقوم بنقل الإيدروجدين إلي الماء H_2O وتكوين جزئ H_2O_2 .

١) إنزيم Xanthine oxidase : يساعد علي أكسدة الـــ Hypoxanthine إلي xanthine والأخير إلي حمض اليوريك Uric acid .

٢) إنزيم الـ Uricase أو Uric acid oxidase : يوجد هذا الإنزيم في كبد بعض الحيوانات التي لا تفرز حمض البوليك Uric acid في بولها مثل الإنسان .ويقوم هذا الإنزيم بأكسدة حمض البوليك Uric acid إلي مركب Allantoin

وتوضح المعادلات الكيميائية التالية تأثيرات كل من إنزيم Xanthine oxidase وإنزيم Uricase :

Xanthine

↓ (xanthine oxidase)

Uric Acid

↓ (uricase)

Allantoin

٣) **إنزيم Schardinger** : وهو إنزيم يشبه في تأثيراته إنزيم Xanthine oxidase ويوجد في اللبن يساعد علي أكسدة الألدهيدات إلي أحماض :

$$R-\overset{H}{\overset{|}{C}}=O + H_2O \longrightarrow R-\overset{H\;\;OH}{\overset{|\;\;/}{C}}-OH + O_2 \longrightarrow R-\underset{OH}{C}=O + H_2O_2$$

ويوجد إنزيم آخر إسمه Aldehyde oxidase يحتوي علي مجموعة فعالة (FAN) وحديد يشبه في فعله الإنزيم السابق .

٤) <u>**الإنزيم المؤكسد للمركبات وحيدة الأمين (MAO) Monoamin oxidase**</u>

هو الإنزيم الذي يحفز Catalyses نزع مجموعة الأمين التأكسدي Oxidative deamination للمركبات التي تتكون من حمض أميني وحيد مثل الأدرينالين Adrenaline والنورأدرينالين Noradrenaline و ٥-هيدروكسي التربتامين 5- hydroxytryptamin إلي الأحماض الكربوكسيلية المقابلة لها كما هو موضح في التفاعل التالي :

$$R-CH_2-CH_2-NH_2 + O_2 \xrightarrow{\text{Oxidative deamination}} R-CH_2-COOH$$

وقد تمر التفاعلات تفصيليا كما توضحه المعادلات الآتية :

1) $R - CH_2NH_2 + O_2 \longrightarrow R - CH = NH + H_2O_2$

2) $R - CH = NH + H_2O \longrightarrow R - COH + NH$

ويوجد العديد من العقاقير الطبية غير تلك التي تقع تحت مجموعة العقاقير المضادة للإلتهاب Anti inflamatory أو المضادة للعدوي Anti infection تعمل كمثبطات منافسة Competative inhibitorsلأنزيم (MAO) ويعمل كل من الأفدرين Ephedrine والأمفيتامين amphetamine علي إطالة التأثيرات البيولوجية لهذه الهرمونات (أحادية الأمين) كونها تعمل كمثبطات منافسة لإنزيم(MAO) وعلي الرغم من كونهم أنفسهم مركبات وحيدة الأمين إلا أنهم شديدي المقاومة لفعل إنزيم ال (MAO) ولقد وضعت تفسيرات مماثلة لتأثير كل من الكوكايين cocaine والعقاقير المضادة للإكتئاب antidepressive drugs مثل الإبرونيازيد Iproniazid والترانيل سبرومين Tranylcypromine . وعليه يكون تأثيرالعقاقير المضادة للإكتئاب علي تثبيط فعل إنزيم (MAO) من تأثيراتها الجانبية .

ولا يقتصر مسئولية الـــ (MAO).علي أكسدة الهرمونات السالفة الذكر ولكنه يعمل علي أكسدة المركبات الأخري مثل الـــ Tyramine الموجدة في الغذاء . وتحتوي بعض الأجبان مثل الجبن الشيدر Chedder chees علي ٢٠ ملليجرام Tyramine لكل ٣٠ جم يتم أكسدتها في الأمعاء والكبد بواسطة إنزيم (MAO) غير أنه لا يحدث ذلك في المرضي الذين يعالجون بمثبطات الـــ (MAO) وقد يدخل الـــ Tyramine إلي الدورة الدموية حيث يعمل علي إفراز النورأدرينالين من مخازنه عند النهايات العصبية للأعصاب السمبثاوية Adrenergic nerve endings وتعمل مثبطات إنزيم (MAO) علي خفض معدل إنحلال النورأدرينالين ويطيل من تأثيراته البيولوجية وقد تكون النتيجة خطيرة نتيجة لرفع ضغط الدم .

٥) **الإنزيم المؤكسد للمركبات ثنائية الأمين(DAO) Diamin oxidase** : يحفز تأكسد مركبات الهستامين Histamine والـــ Cadaverine والـــ Agmantine وغيرها

مصير مركب H_2O_2 المتكون في الجسم :

يتكون مركب H_2O_2 في الجسم نتيجة حدوث عمليات الأكسدة المختلفة ويلاحظ وجود نوعين من الإنزيمات تقوم بتحليل هذا المركب السام في الجسم .

١) إنزيم البيروكسيديز Peroxidase ويوجد في النباتات وفي اللبن ولا يوجد في الأنسجة الحيوانية ويقوم بتحويل مركب H_2O_2 إلي ماء وأكسوجين :

$$H_2O_2 \longrightarrow H_2O + \frac{1}{2} O_2$$

٢) إنزيم الكتاليز Catalase : ويوجد في الحيوانات والنباتات وتم فصله من كبد الحيوانات ويقوم بتحويل مركب H_2O_2 إلي ماء وأكسوجين أيضا

طريقة عمل إنزيمات الأكسدة Mode of action of the oxidases :

تحتاج الأكسدة البيولوجية إلي ثلاثة عوامل مختلفة هي :

١) المركب المستقبل للإيدروجين Hydrogen acceptor .

٢) المركب المعطي للإيدروجين Hydrogen donator .

٣) إنزيم الأكسدة المختص .

فأثناء عمل إنزيم الأكسيديز يكون جزئ الأكسوجين هو المركب المستقبل للإيدروجين Acceptor والمادة الداخلة في التفاعل Substrate هي المركب المستقبل للإيدروجين Donator وإنزيم الأكسيديز هو الأنزيم المختص بالتفاعل . وعادة ما يكون لإنزيم الأكسيديز مجموعة فعالة Prosthetic group فترتبط المجموعة الفعالة مثلا بإنزيم D - Amino acid oxidase هي Flavine Adenine Dinucleotid (FAD) ينتقل إليها الإيدروجين من المادة الداخلة في التفاعل ثم بعد ذلك ينتقل منها إلي المادة المستقبلة للإيدروجين وهو جزئ الأكسوجين لتكوين مركب H_2O_2 الذي يتحلل بواسطة إنزيم البيروكسيديز إلي ماء وأكسوجين في سلسلة من التفاعلات كالآتي :

1) $AH_2 + FAD \rightarrow A + FADH_2$
2) $FADH_2 + O_2 \rightarrow H_2O_2$
3) H_2O_2 + peroxidase $\rightarrow H_2O + \frac{1}{2} O_2$

- **الإنزيمات النازعة للإيدروجين Dehydrogenases** : وهي الإنزيمات التي تنقل الأيدروجين من المادة المؤكسدة إلي مادة أخري(غير الأكسوجين) قابلة للإختزال إن

أولي خطوات أكسدة الدهون والكربوهيدرات والبروتينات هي نزع الإيدروجين أو الـــDehydrogenationالتي تتم بواسطة إنزيمات الديهيدروجينيز Dehydrogenases التي يوجد منها حوالي ٤٠ إنزيم معروف حتي الآن . وقد لا تتأكسد الدهون والكربوهيدرات والبروتينات ـــ في حالات كثيرة ـــ بهذه الطريقة بل تتكسر جزيئاتها أولا بواسطة التحليل المائي (Hydrolysis or Desmolasis) إلي مركبات أبسط مثل مركبات ألدهيد الجلسرين ثنائي الفوسفورDiphosphoglyceri aldehydeأو الكولين جليسروفوسفات Choline glycerophosphate أو الأحماض الأمينية ... وغيرها

ويتركب إنزيم الديهيدروجينيز عادة من إنزيم متخصص يرتبط برابطة مفككة مع قرين الإنزيم I وهو Diphosphopyridine nucleotid (DPN)أوقرين الإنزيم II وهو Triphosphopyridine nucleotid (TPN) .

ويتحد الإيدروجين المنفصل من مادة التفاعل مع هذه القرائن الإنزيمية مكونة مركبات الـــ (DPNH) أو الـــ (TPNH) وقد يؤخذ الإيدروجين بواسطة أي من إنزيمات الـــ DPN - Cytochrome reductase أو TPN - Cytochrome reductase بالطريقة الموضحة بالمعادلة التالية :

TPNH + TPN-Cytochrome C reductase ⇄ TPN + Reduced TPN-Cytochrome C reductase

ويتفاعل إنزيم Cytochrome C reductase المختزل مرة ثانية مع Cytochrome C

Reduced TPN-Cytochrome C reductase + Cytochrome C ⇄ TPN-Cytochrome C reductase + Reduced Cytochrome C + H^+

وفي النهاية تتم عملية أكسدة Cytochrome C المختزل في وجود الأكسوجين الجوي وفي وجود إنزيم Cytochrome oxidase كالآتي :

Reduced Cytochrome C + 2H + $\frac{1}{2}O_2$ → Cytochrome C + H_2O

ويدخل بعض الإيدروجين الموجود في مادة التفاعل إلي دورة كريبس Krebs cycle حيث تنفصل منه علي خطوة أو أخري وتشمل هذه التفاعلات حمض السكسنيك الذي يتأكسد بواسطة نظام سكسينيك أكسيديز Succinic oxidase system حيث يشمل التفاعل الأول الذي يتم بواسطة إنزيم Succenic dehydrogenase

$$\text{Succenic acid} \underset{}{\overset{\text{Succenic dehydrogenase}}{\rightleftarrows}} \text{Fumaric acid} + 2H$$

ويمكن تصوير طريقة إنتقال الإيدروجين بالمعادلات التالية :

Succenic acid + Cytochrome B → Cytochrome C→ Cytochrome A→ Cytochrome oxidase

فإذا وجدت بعض الصبغات سهلة الإختزال مثل أزرق المثيلين Methylene blue (Mb)

فإنها تختزل إلي Leucomethylene blue (MbH_2) في وجود حمض السكسنيك .

$$\text{Succenic acid} + \text{Mb} \xrightleftharpoons{\text{Succenic dehydrogenase}} \text{Fumaric acid} + MbH_2$$

ويعاد أكسدة صبغة أزرق المثيلين المختزلة Leucomethylene blue (MbH_2) عند وجود الأكسوجين مرة أخري إلي صبغة أزرق المثيلين(Mb) Methylene blue مع تكوين فوق أكسيد الإيدروجين Hydrogen peroxide كالآتي :

$$MbH_2 + O_2 \longrightarrow Mb + H_2O_2$$

و لعدد كبير من الإنزيمات الصفراء Yellow enzymes مثل Old yellow enzymes وإنزيمات D-amino acid oxidase - Glucose oxidase - Xanthine oxidase الموجودة علي الحالة المختزلة القدرة علي أن تتفاعل مع الأكسوجين الغازي لتكوين فوق أكسيد الإيدروجين Hydrogen peroxide الذي يتحلل سريعا في الخلايا الحية بواسطة إنزيم الكتاليز كالآتي :

$$H_2O_2 + \text{Catalase} \rightarrow H_2O + \tfrac{1}{2} O_2$$

ويوجد إنزيم الكتاليزفي بروتين الهيم heme-protein في كل الخلايا الحية بإستثناء بعض البكتيريا . ويعمل علي إزالة فوق أكسيد الإيدروجين Hydrogen peroxide السام جدا للخلايا . ولقد لاحظ Keilin and Hartree أن إنزيم الكتاليز يساعد علي إستخدام فوق أكسيد الإيدروجين Hydrogen peroxide لأكسدة كحولات الميثيل أو الإيثيل إلي الألدهيدات المقابلة بواسطة إنزيم البيروكسيديز الذي يؤكسد العديد من المركبات الفينولية والأمينات مثل البيروجالول pyrogallol والجواياكول Guaiacol والهيدروكوينونHydroquinone والتيروزين Tyrosineوالأدرينالين Adrenaline وذلك في وجود فوق أكسيد الإيدروجين H_2O_2 . ويمكن تثبيط البيروكسيديز (مثل باقي الإنزيمات المحتوية علي الحديد Heme - containing enzymes) بواسطة الــ HCN والـ H_2 والـ Sodium azide .

وتحدث الأكسدة عن طريق تنشيط ونقل الإيدروجين أيضا عند أكسدة الألدهيدات علي خطوتين :

الأولي : يتم فيها هيدرة الألدهيد Hydrated aldehyde بإضافة مجموعة إيدروكسيد OH :

$$\underset{\text{Aldehyde}}{R-CHO} + H_2O \rightarrow \underset{\text{Hydrated aldehyde}}{\underset{OH}{R-CH-OH}}$$

والثانية : يتم فيها أكسدة الألدهيد الناتج Hydrated aldehyde من الخطوة الأولي حيث ينتج عن ذلك تكوين الحمض المقابل Crresponding acid :

$$\underset{\text{Hydrated aldehyde}}{\underset{OH}{R-CH-OH}} + B \rightarrow \underset{\text{Crresponding acid}}{\underset{OH}{R-CH=O}} + BH_2$$

ويحدث هذا النوع من التأكسد عند أكسدة الأسيتالدهيد إلي حمض الخليك بواسطة إنزيم ألدهيد ديهيدروجينيز Aldehyd dehydeogenase وبالمثل ديهيدروجينيز الكحول Alcohol dehydeogenase الذي ينظم أكسدة الكحولات إلي ألدهيدات كما هو الحال عند أكسدة فيتامين A إلي Retinene .

السيتوكرومات Cytochromes :

لقد تمكن كلين Keilin بإستخدام المطياف الضوئي Spectroscope من تعيين وجود ثلاثة مواد مرتبطة ببعض في الخلايا الحية سماها السيتوكرومات وميز كل منها عن الأخري بحرف من أول ثلاثة أحرف للهجائية الإنجليزية هكذا Cytochrome A, B, and C ويبدو أن السيتوكروم موجود في كل الخلايا الحية ماعدا قليل من البكتيريا . والسيتوكرومات عبارة عن مركبات بروتينية يدخل في تركيبها الحديد لذا تسمي بروتين الهيم المحتوي علي الحديد Heme - protein compounds.

كما وجد فاربورج Warburg – في الخلايا الحية – مركب يحتوي في تركيبه علي الحديد Heme - containing compounds له صفات الأكسوجين المنشط Actvating oxygen سماه إنزيم التنفس Respiratory enzyme يتوقف نشاطه علي

وجود الحديد ويثبط هذا النشاط بكميات ولو صغيرة من السيانيد (HCN) أو أول أكسيد الكربون (CO) نتيجة لإرتباطها بالحديد الموجود في تركيب هذا الإنزيم. ويحدث التثبيط بأول أكسيد الكربون في الظلام فقط . ويشبه إنزيم فاربورج للتنفس Warburg's Respiratory Enzyme (WRE) هذا تماما الإنزيم المسمي سابقا بالإندوفينول أكسيديز Indophenol oxidase والذي أصبح إسمه السيتوكروم أكسيديز Cytochrome oxidase والذي يمكنه – في وجود الأكسوجين الجزيئي – من أكسدة سيتوكروم C المختزل Reduced cytochrome C كما سبق أن بينا . ويمكن إختزال سيتوكروم C ببعض المواد الأخري مثل Hydroquinone ومحلول نادي Nadi reagent وهو مخلوط من dimethyl *p*-phenylenediamine و α -naphthol

<u>الإنزيمات الصفراء Yellow enzymes</u> : وتشمل :

1) DPN - Cytochrome C reductase
2) TPN- Cytochrome C reductase

وتحتوي هذه الإنزيمات في مجموعته الفعالة Prosthetic group علي الريبوفلافين Reboflavine وهو فيتامين ب٢ (Vit. B_2 or Vit. G) وتتكون المجموعة الفعالة لإنزيم Cytochrome C reductase من فوسفات الريبوفلافين Reboflavine phosphate أو Isoalloxane -D-Ribose phosphate الذي يسمي في بعض الأحيان النيوكلوتيد الأحادي Mononucleotid . ويوجد إنزيمات صفراء أخري مثل إنزيم فاربورج الأصفر القديم تحتوي علي مثل هذه النيوكلوتيدات الأحادية كمجموعة فعالة . كما تحتوي بعض الإنزيمات الصفراء الأخري علي مجموعة فعالة تتكون من مركب الـ Reboflavine phosphate-D-Ribose-Adenine ويسمي هذا المركب بثنائي النيكلوتيد Dinucleotid ومن أمثلة الإنزيمات الصفراء التي تحتوي علي ثنائي النيكلوتيد المسمي Isoalloxazine-adenine dinucleotid كمجموعته فعالة هو إنزيم ديافوريز Diaphorase إنزيم Haas yellow enzyme وإنزيم Xanthine oxidase وإنزيم D-amino acid oxidas وتعمل هذه الإنزيمات الصفراء علي نقل الإيدروجين بالطريقة السابق بيانها . ويتم أكسدة وإختزال المجموعة الفعالة لهذه الإنزيمات أثناء عملها علي نقل الإيدروجين .

إنزيمات النحاس Copper enzymes :

وهي عديد من الإنزيمات التي تحتوي علي النحاس . ويتم تثبيطها جميعا بالسيانيدHCN بنفس الطريقة التي يتم بها تثبيط الإنزيمات التي تحتوي علي الحديد مثل إنزيمات السيتوكروم أكسيديزCytochrome oxidase و الكتاليزCatalase والبيروكسيديزPeroxidase كما تشمل هذه الإنزيمات إنزيم التيروزينيز Tyrosinase ويشبه هذا الإنزيم إنزيمات Mnophenol oxidase and Polyphenol oxidase وتؤكسد هذه الإنزيمات العديد من المركبات الفينولية مثل الفينول Phenol والكاتيكول Catecol والكريزولات Cresol والتيروزين Tyrosine والبروحالول Pyrogallolوالدوبا Dopaأو 3,4-**D**ihydr**o**xy**p**henyl**a**lanine ويكون من نواتج تفاعلات الأكسدة بهذه الإنزيمات الماء وليس بيروكسيد الإيدروجين حيث يستخدم الأكسوجين الغازي كمستقبل للإيدروجين . والتفاعل التالي يوضح ذلك :

$$\text{Catechol} + O \rightarrow o\text{-Quinone} + H_2O$$

ويثبط إنزيم التيروزينيزTyrosinase بالـ H_2S and CO ويتأثر التثبيط بأول أكسيد الكربون بالضوء ويوجد إنزيم التيروزينيزTyrosinase بكثرة في الأنسجة النباتية والبكتيريا والفطر وهو يشبه إنزيم لاكيز Lacase وهو إنزيم يحتوي علي النحاس أيضا . ويوجد هذا الإنزيم في مختلف الأنسجة النباتية ويختلف عن إنزيم التيروزينيز Tyrosinase في أنه لا يؤكسد التيروزين Tyrosine أو *p*-cresol .

ويعتبر إنزيم أكسدة حمض الأسكوربيك Ascorbic acid oxidase إنزيم نباتي يحتوي علي النحاس ويحفز هذا الإنزيم أكسدة حمض الأسكوربيك أو فيتامين C في وجود الأكسوجين كما توضحه المعادلة التالية :

L-Ascorbic acid $+ H_2O + O \rightarrow$ Dehydroascorbic acid (hydrated)

وقد يختزل dehydroascorbic acid بسلفيد الإيدروجين Hydrogen sulfide .

ويوجد إعتقاد لدي كثير من العلماء بأن الإنزيمات المحتوية علي النحاس تعمل في الأنسجة النباتية بنفس طريقة عمل إنزيم السيتوكروم أكسيديز في الأنسجة الحيوانية غير أنه لم يثبت ذلك حتي الآن .

دور مجموعة السلفاهيدريل (SH) في الأكسدة :

توجد هذه المجموعة في السستئين Cystein ($HOOC.CH(NH_2).CH_2SH$) ولا يوجد السسئين في الأنسجة علي هذه الصورة بل يوجد علي صورة الجلوتاثيون وهو مركب ثلاثي الببتيد يتكون من ثلاثة أحماض أمينية Glycine-Cysteine-Glutamic acid بالتركيب الموضح فيما يلي :

$$\underset{NH_2}{COOH.CH}.CH_2.CH_2.CO\text{-}NH.\underset{CH_2SH}{CH}.CO\text{-}NH.CH_2COOH$$

وبالأكسدة قد يتحول السستئين Cysteine إلي صورة الـ disulfide أو السستين Cystine

$$R\text{-}SH + HS\text{-}R + O \longrightarrow R\text{-}S\text{-}S\text{-}R + H_2O$$

وقد يؤكسد الجلوتاثيون إلي صورة الـ disulfide بتفاعل عكسي :

$$2\ G\text{-}SH \longleftrightarrow G\text{-}S\text{-}S\text{-}G$$

ويدل إنتشار وجود الجلوتاثيون ووفرة الكمية الموجودة منه في الخلايا علي أهميته. غير أن طريقة فعله غير واضحة بعد . ويمكن تخليق الجلوتاثيون بطرق الكيمياء العضوية وبإستخدام الإنزيمات .

تقسيم إنزيمات الديهيدروجينيز :

من كل ما تقدم يمكن تقسيم إنزيمات الديدروجينيز Dehydrogenases تبعا لخاصية التخصص مع مستقبل الإيدروجين أي المركب الذي ينتقل إلي الإيدروجين بعد نزعه من مادة التفاعل أو الـــ Substrate إلي :

أولا : الديدروجينيزات التي لا تحتاج إلي قرائن إنزيم :

١) Glycerophosphate dehydrogenase يساعد علي أكسدة فوسفات حمض الجلسريك إلي ٣ فوسفات ألدهيد الجلسريك ويكون مستقبل الإيدروجين صبغة أزرق الميثيلين.

٢)ديهيدروجينيز حمض السكسنيكSuccenic dehydrogenase يؤكسد حمض السكسينيك إلي حمض الفيوماريك ويكون مستقبل الإيدروجين صبغة أزرق الميثيلين أيضا .

٣) ديهيدروجينيز حمض اللاكتيك Lactic acid dehydrogenase يؤكسد حمض اللاكتيك إلي حمض البيروفيك ويكون مستقبل الإيدروجين صبغة أزرق الميثيلين أيضا

٤) ديهيدروجينيز الكولين Choline dehydrogenase يؤكسد الكولين إلي ألدهيد البنتان Bentaine aldehyde ويكون مستقبل الإيدروجين صبغة أزرق الميثيلين أيضا .

٥)ديهيدروجينيز أسيتيل الأحماض الدهنية Fatty acyl Co A dehydrogenase ويساعد علي أكسدة الأحماض الدهنية ذات ٤ – ١٦ ذرة كربون وهذه الإنزيمات عبارة عن فلافون بروتين Flavoproteins لونها أصفر مع وجود مادة فعالة عبارة عن FADN

٦)ديهيدروجينيز أسيتيل حمض البيوتريك Butyl Co A dehydrogenase يشبه الإنزيم السابق ويساعد علي أكسدة الأحماض الدهنية التي تحتوي علي ٤ : ٦ذرات كربون خصوصا الأحماض ذات الأربعة ذرات كربون وهو من نوع الفلافوبروتين مع مجموعة فعالة عبارة عن FADN وهو إنزيم أصفر لوجود النحاس .

ثانيا : الديدروجينيزات التي تحتاج إلي قرين إنزيم Co I (NAD): ومنها :

١) ديهيدروجينيز فوسفات الجلسريك الذائب Soluble-glycerophosphate dehydrogenase يحول مركب فوسفات الجلسرين إلي فوبفات ثنائي أيدروكسيد الأسيتون ويكون قرين الإنزيم I (NAD) هو المركب المستقبل للإيدروجين حيث يختزل إلي ($NADH_2$) .

٢) إنزيم ديهيدروجينيزحمض اللاكتيك Lactic acid dehydrogenase :
يؤكسد حمض اللاكتيك إلي حمض البيروفيك ويكون قرين الإنزيم I (NAD) هو المركب المستقبل للإيدروجين

٣) إنزيم ديهيدروجينيزحمض الماليك Malic acid dehydrogenase : يؤكسد حمض الماليك إلي حمض الأوكسالوخليك .

٤) إنزيم ديهيدروجينيز بيتا هيدروكسي حمض البيوتريك
β - hydroxybutyric acid dehydrogenase
يحول هذا الإنزيم بيتا هيدروكسي حمض البيوتريك إلي حمض أسيتوأسيتيك

٥) إنزيم ديهيدروجينيز الكحول Alchol dehydrogenas يحتوي علي الزنك ويحتاج إلي مجموعة HS لتنشيطه ويعمل علي تحويل الكحولات الأولية والثانية إلي ألدهيدات وكيتونات علي التوالي .

٦) إنزيم ديهيدروجينيز الجلوكوز Glucose dehydrogenese يساعد علي أكسدة الجلوكوز إلي حمض الجلوكونيك مع تكوين اللاكتون Lactone كمركب وسطي .

٧) إنزيم ديهيدروجينيز فوسفات الترايوز Triose phosphate dehydrogenese : يساعد علي أكسدة فوسفات ألدهيد الجلسرين إلي ١-٣ ثنائي فوسفات حمض الجلسريك مع وجود الـــ NAD كمادة فعالة ومجموعة فوسفور معدني .

٨) إنزيم ديهيدروجينيز بيتا هيدروكسي أسيتيل الأحماض الدهنية :
β - hydroxy Fatty acyl Co A dehydrogenase
ويلعب هذا الإنزيم دور هام في عمليات التمثيل الغذائي للأحماض الدهنية .

ثالثا : الديهيدروجينيزات التي تحتاج إلي قرين إنزيم Co II (NADP): ومنها :

١) إنزيم ديهيدروجينيز الجلوكوز-٦-فوسفات Glucose-6-phosphate dehydrogenase: يوجد في كرات الدم الحمراء وفي الخميرة ويحتاج إلي NADP كمستقبل للإيدروجين. يساعد علي أكسدة الجلوكوز - ٦ - فوسفات إلي فوسفات حمض الجلوكونيك مع تكوين اللاكتون Lactone كمركب وسطي .وهي عملية هامة في تكوين سكر الريبوز من السكريات السداسية .

٢) إنزيم ديهيدروجينيزحمض الأيزوستريك Isocitric dehydrogenase :

ينتشر في كثير من الحيوانات والنباتات والأحياء الدقيقة . وهو يساعد علي أكسدة حمض الأيزوستريك Isocitric acid ويحوله إلي حمض الأوكسالوسكسينيك Oxalosuccenic acid ويعتبر قرين الإنزيم NADP المركب المستقبل للإيدروجين .

٣) إنزيم ديهيدروجينيز حمض الماليك Malic acid dehydrogenase :

يساعد علي أكسدة ونزع (CO_2) من حمض الماليك Decarboxylation في وجود قرين الإنزيم NADP .

٤) إنزيم ديهيدروجينيزفوسفات التريوز Trios phosphate dehydrogenase :

يعمل في النبات نفس عمل إنزيم التريوزديهيدروجينيز الموجود في الأنسجة الحيوانية

معدل فعل إنزيمات الـــديهيدروجينيز Turne over number of the enzyme :

لقد رأينا فيما سبق أن عمليات الأكسدة والإختزال تشمل أكسد أحد المركبات مثل حامض اللاكتيك وتحويله إلي حامض البيروفيك مع إختزال قرين الإنزيم NAD كمركب مستقبل للإيدروجين وتحويلة إلي قرين الإنزيم المختزل $NADH_2$. حيث يتأكسد الــ $NADH_2$ مرة أخري إلي قرين الإنزيم NAD . وبذا يمكن أن يتأكسد ويختزل قرين الإنزيم NAD آلاف المرات . ويعرف عدد مرات أكسدة وإختزال المركبات في زمن معين تحت الظروف العادية وتحت درجة حرارة معينة بإصطلاح عدد مرات حدوث التفاعل المحفز بالإنزيم Turne over number of the enzyme . أي عدد مرات تأكسد أحد المركبات تحت الظروف البيولوجية (درجة الحرارة والحموضة pH) في الدقيقة الواحدة بواسطة أحد إنزيمات الديهيدروجينيز .

نظائر الإنزيمات
Isoenzymes

قد توجد بعض الإنزيمات المعينة في الأنسجة علي صورتين أو أكثر . حيث تتميز كل من هذه الصور بنفس النشاط التحفيزي Catatytic activity غير أنها تختلف فيما بينها في صفاتها الكيميائية والمناعية Chemical and immunological properties بالإضافة إلي خصائص الفصل الكهربي Electrophoretically لذا يطلق علي هذه الإنزيمات مصطلح نظائرالإنزيمات Isoenzymes or Isozymes ولعل أوضح مثال للنظائر الإنزيمية هو نظائر إنزيم Lactate dehydrogenase الذي يحفز تفاعل أكسدة اللاكتات إلي البيروفات في وجود قرين الإنزيم (NAD) فلقد أمكن ـــ بطريقة الفصل الكهربي Electrophorasisعلي جيل النشا (starch gel) أو علي جيل البولي أكريلاميد (Polyacrylamide gel) ـــ من فصل خمسة نظائر إنزيم (Five isozymes) إشير إلي كل منها بالحروف (LD) إختصارا لإسم الإنزيم <u>L</u>actate <u>d</u>ehydrogenase مع تمييز كل منها عن الآخر بالأرقام من ١ إلي ٥ هكذا $LD_1, LD_2, LD_3, LD_4, LD_5$ وتتميز جميعها بنفس الوزن الجزيئي الذي يقدر بـــ ١٣٥٠٠٠ ويختلف توزيع هذه النظائر في مختلف الأنسجة حيث توجد LD_1, LD_2 بوفرة في عضلة القلب بينما تسود LD_4, LD_5 في الكبد .

ولقد أمكن تفسير وجود الخمسة نظائر إنزيم هذه علي أساس التركيب الرباعي Quaternary structure لإنزيم Lactate dehydrogenase فكل نظير من تلك النظائر يتكون من أربعة وحدات Tetramer متحد بأربعة جزيئات من قرين الإنزيم والتي من الممكن تنفصل إلي أربعة وحدات مفردة Monomers كل منها ذو وزن جزيئي ٣٥٠٠٠ وتوجد تحت الوحدات المفردة Monomer subunits (الغير نشطة من الناحية التحفيزية) علي نوعين H و M التي تختلف إختلافا بسيطا من ناحية الأحماض الأمينية المكونه لها . وعليه فإن كل نظير من الخمسة نظائر ما هو إلا هجين بين خليط من تلك التحت مجموعات كما يلي :

LD_1	LD_2	LD_3	LD_4	LD_5
H	H	H	H	M
H	H	H	M	M
H	H	M	M	M
H	M	M	M	M

إستخدام التقديرات الإنزيمية في تشخيص الأمراض
Diagnostic use of enzymes

يحتوي سيرم الدم في الإنسان وفي غيره من الحيوانات الراقية علي العديد من الإنزيمات التي لا يكون لها وظيفة واضحة في السيرم وقد تنتج هذه الإنزيمات إما من الخروج (نضح أو تسرب Leakage) من الخلاياالحية أو من حطام debris الخلايا الميتة . ويصحب العديد من الأمراض تغيرات لافتة للنظر في مستويات إنزيمات معينة في السيرم .

ويقاس مستوي سيرم الدم من إنزيم Alkaline phosphataseعند تشخيص أمراض الكبد والعظام . ويقاس مستويات العديد من الإنزيمات في السيرم في الأغراض التشخيصية. وتشمل تقدير مستويات السيرم من الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين Aminotransferases or Transaminases وعلي الأخص إنزيمات GOT and GPTلتشخيص أمراض الكبد مثل إلتهاب الكبد Hepatitis وتليف الكبد Hepatc fibrosis وتنكرز عضلة القلب Myocardial infarction وإنزيم الأميليز Amylaseعند تشخيص أمراض البنكرياس وتقدير مستويات إنزيم Creatin phosphokinase عند تشخيص دمار العضلات الهيكلية أو القلبية .ولتقدر نشاط إنزيم Lactate dehydrogenase في سيرم الدم وفصل نظائره المختلفة أهمية خاصة من ناحية التشخيص الطبي لبعض الأمراض فعند تحطم عضلة القلب مثلا عند الإصابة بجلطة في الشرايين التاجية Coronaey thrombosis يرتفع نشاط كل من LD_1, LD_2 في سيرم الدم . أما في أمراض الكبد فيرتفع نشاط LD_3 و LD_4 في البلازما ولكن بدرجة أقل .

التمثيل الغذائي للكربوهيدرات

نظامه وتنظيمه

Carbohydreate Metabolism : Organization and Control

السمات التركيبية للمركبات الكربوهيدراتية :

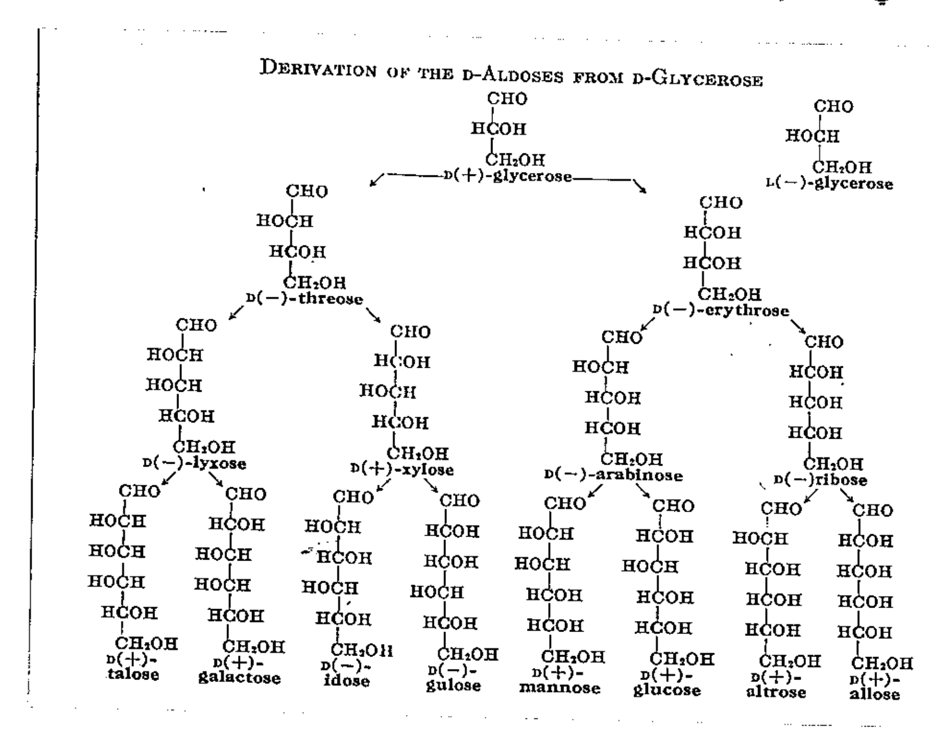
تعرف الكربوهيدرات بأنها المركبات التي تحتوي علي عناصر الكربون والإيدروجين والأكسوجين والتي يوجد فيها الإيدروجين والأكسوجين بنفس نسبة وجودهما في الماء (وهي ٢ إيدروجين : ١ أكسوجين) . وتخضع المركبات الكربويدراتية في تركيبها إلي معادلة عامة وهي $C_n(H_2O)_n$. وعلي الرغم من ذلك لا يعتبر هذا التعريف دقيقا بالدرجة الكافية طالما أن هناك قليل من الكربوهيدرات يكون فيها نسبة الأكسوجين أقل مما هم مطلوب في المعادلة العامة .

ولعل أسهل الأسس التي تعين علي دراسة تركيب الكربوهيدرات هو إعتبارها إما هيدروكسي ألدهيدات Hydroxy-aldehydes أو هيدروكسي كيتونات Hydroxy-ketones وتمثل السكريات أبسط صور الكربوهيدرات . فتعرف تلك التي تحتوي علي مجموعة ألدهيد بإسم الألدوزات Aldoses وأبسط صورها هو مركب هيدروكسي أسيتالدهيد Hydroxy-acetaldehyde ويعتبر الجليسيرالدهيد Glyceraldhyde أوالجلسيروز Glycerose هو سكر الألدوز Aldose sugar الذي يحتوي علي ثلاثة ذرات كربون . كما تعرف تلك التي تحتوي علي مجموعة كيتون بإسم الكيتوزات Ketoses وأبسط صورها هو مركب الداي هيدروكسي أسيتون Dihydroxy-acetone وفيما يلي نوضح التركيب البنائي لكل من السكريات الثلاثية السابق ذكرها :

CHO	CHO	CH_2OH
CH_2OH	CHOH	CO
	CH_2OH	CH_2OH.
hydroxy-acetaldehyde	glycerose (glyceraldehyde)	dihydroxy-acetone

وكما سبق ذكرة يحتوي كل من الجلسيروز Glycerose أوالجليسيرالدهيد Glyceraldhyde والداي هيدروكسي أسيتون Dihydroxy-acetone علي ثلاثة ذرات كربون لذا إصطلح علي تسميتها بالسكريات الثلاثية أو الترايوزات Trioses وتحتوي السكريات الرباعية أو التتروزات Tetroses علي أربعة ذرات كربون والسكريات الخماسية أو البنتوزات Pentoses علي خمسة ذرات كربون السكريات السداسية أو الهكسوزات Hexoses علي ستة ذرات كربون . وتسمي السكريات البسيطة Simple sugar بالسكريات الأحادية Monosaccharides أما عند تكاثف وحدتين من السكريات الأحادية مع إنفصال جزئ ماء تتكون السكريات الثنائية Disaccharides وعندما تكاثف ثلاثة وحدات من السكريات الأحادية تتكون السكريات الثلاثية Trisaccharides وعندما تكاثف أعداد كبيرة من وحدات السكريات الأحادية تتكون عديدات التسكر Polysaccharides .

ونبين فيما يلي طريقة إشتقاق Derivation الألدوزات Aldoses من الجلسيروز Glycerose



تصنيف الكربويدرات :

عادة ما تصنف الكربوهيدرات علي أساس عدد مجاميع الكربوهيدرات البسيطة Simple carbohydrate groups التي تحتويها إلي:

١) **السكريات الأحادية Monosaccharides** التي تحتوي علي وحدة واحدة من هذه المجموعة وعليه فلا تتحلل مائيا Hydrolyzed إلي مادة أبسط . وتنقسم السكريات الأحادية حسب طول سلسلة الكربون فيها إلي سكريات ثلاثية Trioses ذات تركيب $C_3H_6O_3$ والسكريات الرباعية Tetroses ذات التركيب $C_4H_8O_4$ والسكريات الخماسيةPentoses ذات التركيب $C_5H_{10}O_5$ والسكريات السداسية Hexoses ذات التركيب $C_6H_{12}O_6$ ولعل أهم هذه المجموعات من الوجهة الفسيولوجية والتمثيلية هي :

أ) السكريات الخماسيةPentoses ($C_5H_{10}O_5$) وتشمل الأرابينوزArabinose والزيلوز Zylose والريبوزRibose والديزوكسي ريبوزDesoxyribose والرامنوز Rhamnose

ب) السكريات السداسية Hexoses ($C_6H_{12}O_6$) وتشمل الجلوكوز Glucose والفراكتوزFructose والجلاكتوزGalactose والمانوزMannose

٢) **السكريات الثنائية Disaccharides $C_{12}H_{22}O_{11}$** : التي تحتوي علي وحدتين من السكر الأحادي وتشمل المالتوز Maltose واللاكتوزLactose والسكروزSucrose والجنتوبيوز Gentobiose والأيزومالتوزIsomaltose والسيلوبيوز cellbiose .

٣) **السكريات الثلاثية Trisaccharides $C_{18}H_{32}O_{16}$** : التي تحتوي علي وحدتين من السكر الأحادي وتشمل الرافينوز Raffinose .

٤) **السكريات العديدة Polysaccharides $(C_6H_{10}O_5)_x$** : وتشمل مجموعتين :

أ) مجموعة النشا Starch Group : وتشمل النشا Starch والدكسترين Dextrin والجليكوجين Glycogen والإنيولين Inulin .

ب) مجموعة السيليولوز Cellulose Group وتشمل :

١) السيليولوز Cellulose

٢) الهيميسليولوز Hemicellulose ويشمل ثلاثة مجموعات هم :

- البنتوسانات Pentosans الصمغ العربي Gum Arabic .

- الهكسوسانات Hexosans وتشمل الجالاكتانات Galactans والدكسترانات Dextrans والليفانات Levansوالآجار Agar-agar .
- الهكسوبنتوسانات Hexo –pentosans ويشمل البكتين

السكريات الأحادية Monosaccharides :

ولعل من أبسط صور السكريات السداسية Hexose من مجموعة الألدوز Aldose والتي تسمي الألدوهكسوز Aldohexose التركيب البنائي التالي وفيه تكون الستة ذرات كوبون علي شكل سلسلة بحيث تكون مجموعة الألدهيد عند نهايتها كما هو موضح فيما يلي :

CHO – CHOH – CHOH – CHOH – CHOH – CH_2OH

or

CH_2OH – CHOH – CHOH – HOHC – CHOH – CHO

وسنتناول فيما بعد سبب إنثناء السلسلة بالطريقة المبينة علي اليمين .

وتكون الألدوهكسوزات نشطة ضوئيا Optically active لإحتوائها علي أربعة ذرات كربون غير متناظرة Asymmetric لذا فإنها توجد علي عدة صور من المشابهات الضوئية steriometric forms وعليه تشمل الألدوهكسوزات سكريات مثل الجلوكوز والمانوز والجلاكتوز كل منها يوجد علي صورتين إحداهما يميني الإستقطاب Dectro والأخر يساري الإستقطاب Laevo . وعند إذابة الجلوكوز العادي في الماء يكون للمحلول الناتج دوران نوعي مقداره $(\alpha)D+111°$ أما عندما يترك المحلول لفترة من الوقت تنخفض الدوران ببطء إلي أن يصل إلي 52.5° + . ومن الممكن تحضير محلول جلوكوز ذو قيمة دوران إبتدائي قـدره 19° + يرتفع عند ترك

المحلول ليصل إلي دوران قدره 52.5° + . وعليه يبدو أن الجلوكوز يوجد علي صورتين . ويعرف التغير في الدوران إلي قيمة مشتركة عند ترك المحلول المكون من أي صورة من هذه الصوربالتحول في الدورات Mutarotation . وجدير بالذكر أنه يمكن تحضير أي من الصورتين من الجلوكوز في حالة صلبة بطرق تبلور خاصة Special method of crystallization .

ولشرح هذه الظاهرة ولتحديد سبب شدة إنخفاض قابلية مجموعة الألدهيد في الجلوكوز للتفاعل فإنه من المقبول إفتراض إرتباط ذرة الكربون لمجموعة الألدهيد بذرة الكربون الخامسة بواسطة ذرة أكسوجين مجموعة الألدهيد لصبح تركيب الهكسوزات تركيباحلقيا هكذا :

غير أن تصور وجود جزئ السكر السداسي في مستوي واحد one plane يكون غير صحيح بعض الشيئ .

فإذا كان هذا النموذج قد وضع لبيين العلاقة بين الذرات المختلفة في الفراغ . فإننا نجد أن خمسة من ذرات الكربون الستة وذرة الأكسوجين لمجموعة الألدهيد تكون الشكل الحلقي السداسي أما باقي الذرات والمجاميع فتكون مرتبة إما أعلي أو أسفل المستوي أو الشكل الحلقي السداسي . وفي التركيب المبين بعد يفترض أن هذا لمستوي يكون علي شكل زاوية قائمة بالنسبة لسطح الورقة مع وجود حافة أمامية موضحة بخط عريض غامق . وعليه يمكن كتابة التركيب البنائي للجلوكوز (D-Glucose) بالطريقة التالية :

أو إختصارا هكذا

ويجدر الإشارة بأن ذرة الكربون رقم (١) والمرتبطة بمجموعة الألدهيد تكون في هذه الحالة ذرة الكربون غير المتناظرة وعليه يوجد الـــD-Glucose علي صورتين واحدة تكون فيها مجموعة الإيدروكسيل علي ذرة الكربون تحت مستوي الشكل السداسي ويسمي الجلوكوز في هذه الحالة α D-Glucose والثانية تكون فيها مجموعة الإيدروكسيل علي ذرة الكربون أعلي مستوي الشكل السداسي ويسمي الجلوكوز في هذه الحالة β D-Glucose وهو ما نوضحه فيما يلي :

α-D-glucose

β-D-glucose

وبينما يستخدم هذا التصور بطريقة شائعة لتوضيح تركيب جزيئ الجلوكوز إلا أنها لا تكون صحيحة علي وجه العموم فحلقة البيرانوز Pyranose لاتكون مسطحة بالخمسة ذرات كربون وذرة الأكسوجين بالضبط علي نفس المستوي بل تكون ذات ثنيات

وفي الجلوكوز وليس في غيره من السكريات تكون الخمسة ذرات إيدروجين مرتبطة بذرات الكربون علي الحلقة في وضع محوري وعمودي علي مستوي سطح الحلقة بينما تكون الأربعة مجاميع الأيدروكسيلية ومجموعة الـــ CH_2OH في وضع إستوائي أي تكون علي نفس مستوي الحلقة تقريبا . وهو ما وضحه فيما يلي بالنسبة لكل من α D-Glucose و β D-Glucose :

α-D-glucose

β-D-glucose

ويعني هذا أن للجلوكوز تركيب أكثر ثباتا من باقي السكريات الأخري .

وللـ α D-Glucose دوران قدره +١١١° بينما يكون للـ β D-Glucose دوران قدره +١٩° وعندما يترك محلول أي من الصورتين يحدث تعادل في قيمة الدورات بحيث يصبح +٥٢,٥° لإحتواء المحلول المتعادل علي آثار من الصورة الألدهيدية المفتوحة السلسلة والتي تعطي بعض التفاعلات المميزة للألدهيدات .

وعندما يكتب رمز الجلوكوز كحلقة سداسية فإنه يكون من الواضح أنه مشتق من مادة البيران Pyran وعليه فإن السكريات المحتوية علي تكوين حلقي سداسي تعرف أحيانا علي أنها سكريات البيرانوز Pyranose sugars . وقد توجد السكريات أيضا علي صورة تكوين حلقي خماسي . وعليه يمكن تصويرها علي أنها مشتقات الفيوران Furan ويقال أن لمثل هذه السكريات تركيب الفيورانوز Furanose structure

pyran

furan

ويوجد الفراكتوز مثلا علي حالة حرة كسكر بيرانوز ولكنه عند إرتباطه مع الجلوكوز في سكر القصب (السكروز) فإنه يوجد علي صورة فيورانوز (Fructofuranose)

الجلوكوز Glucose :

الجلوكوز(الدكستروز أو سكر العنب) ذو لون أبيض بللوري في الحالة الصلبة . سهل الذوبان في الماء . له مذاق حلو مثل باقي السكريات . يوجد في دم الحيوانات كما يوجد في دم الإنسان بتركيز يبلغ ١ جم / لتر . ويوجد الجلوكوز في الطبيعة علي صورة مرتبطة في عديدات التسكر Polysaccharides التي تتحلل مائيا إلي جلوكوز فيتكون الجليكوجين أو النشا الحيواني مثلا الذي يوجد في الكبد والعضلات من وحدات من الجلوكوز وبالمثل يتكون عديد التسكر النباتي مثل النشا والسليلوز من وحدات من الجلوكوز. ويتبع الجلوكوز مجموعة السكريات من سلسلة "D" وهي السكريات التي يكون في تشكيلها عند ذرة الكربون التالية لتلك التي تحمل مجموعة الكحول تماثل تلك الموجودة في D-glycerldhyde أما مجموعة السكريات من سلسلة "L" فهي السكريات التي يكون في تشكيلها عند ذرة الكربون التالية لتلك التي تحمل مجموعة الكحول تماثل تلك الموجودة في L-glycerldhyde .

CHO H—C—OH CH_2OH	CHO HO—C—H CH_2OH
D-glyceraldehyde	L-glyceraldehyde

وعليه فيكون الإسم الصحيح للجلوكوز D (+) glucose حيث يرمز الحرف (D) إلي سلسلة الدكسترو Dextro series أما (+) فترمز إلي الدوران ناحية اليمين Dextro rotation وبالتالي ليس بالضرورة أن تكون كل السكريات ذات سلسلة الدكسترو Dextro series يمينية الدوران .

وحيث أن للجلوكوز قدرة أو إمكانية الألدهيد Potential aldhyde فإنه يعتبر عامل مختزل قادر علي إختزال مركبات النحاسيك Cupric componds إلي حالة النحاسوز Cuprous وتحويل Sodium ferrocyanide إلي Sodium ferriccyanide وتستخدم هذه الصفة المختزلة في تقدير وتعيين الجلوكوز في المحاليل البيولوجية .

ولقد كان من المعروف لوقت طويل جدا إمكامنية تخمر الجلوكوز بواسطة الخيرة لتكوين الكحول وثاني أكسيد الكربون حيث يساعد هذا التفاعل علي تمييز الجلوكوز حيث أن لا تتخمر بعض السكريات بفعل البكتيريا مثل اللاكتوز .

وكون الجلوكوز كحول فإن له القدرة علي تكوين أملاح (إسترات esters) مع الأحماض . حيث يمكن لحمض الفوسفوريك من أن يتفاعل إما مع ذرة الكربون رقم ١ أو رقم ٦ في جزئ الجلوكوز لتكوين جلوكوز -١-فوسفات (glucose-1-phosphate)

glucose 1-phosphate

أو جلوكوز-٦-فوسفات (glucose-6-phosphate)

glucose 6-phosphate

ولإسترات الجلوكوز مع حمض الفسفوريك أهمية قصوي في التمثيل الغذائي للكربوهيدرات

وتتميز ذرة الكربون رقم ١ في جزئ الجلوكوز بكونها قابلة للتفاعل reactive حيث قد تستبدل ذرة الإيدروجين في مجموعة الإيدروكسيل بمجموعة أخري وتكوين مركبات تعرف بالجليكوسيدات Glucodides فيمكن إستبدالها مثلا بمجموعة ميثايل لتكوين ميثايل جليكوسيدات Methylglucosides ويوجد بالطبع نوعان من الميثايل جليكوســـيدات هما α-Methylglucosides و β-Methylglucosides متوافقة مع الصور الفا وبيتا جلوكوز

α-methylglucoside

β-methylglucoside

إن الإصطلاح العام لمشتقات السكر من هذا النوع يسمي جليكوسيدات *Glycosides* بينما يطلق علي الجليكوسيدات المتكونه من سكر الجلوكوز إسم جلوكوسيدات Glucosides أما تلك التي تتكون من الجلاكتوز فيطلق عليها الجلاكتوسيدات Galactosides .... وهكذا .

والجليكوسيدات مركبات هامة جدا من الناحية الفسيولوجية وتوجد في الطبيعة العديد من الجليكوسيدات مثل مركب الديجوكسين digoxin الذي يستخدم في العقاقير الطبية بكثافة نظرا لتأثيراتها علي القلب.

ويمكن أكسدة ذرة الكربون رقم ١ في الجلوكوز إلي مجموعة كربوكسيل . وعندما يحدث هذا النوع من الأكسدة في أي سكر سداسي يعرف الحمض المتكون بالحمض السداسي *Hexonic acid* ويعرف الحمض المتكون من سكر الجلوكوز بحمض الجلوكونيك Gluconic acid . كما يمكن أكسدة ذرة الكربون رقم ٦ في الجلوكوز إلي مجموعة كربوكسيل . وعندما يحدث هذا النوع من الأكسدة في أي سكر سداسي يعرف الحمض المتكون بحمض اليورونيك *Uronic acid* أو حمض الهكسيورونيك *Hexuronic acid* ويعرف الحمض المتكون من سكر الجلوكوز بحمض الجلوكرونيك Glucronic acid .

glucuronic acid

gluconic acid

ولحمض الجلوكرونيك Glucronic acid أهمية كبيرة جدا كونه مكون لمركبات عديدة التسكر وعلي الأخص ما كان منها من أصل بكتيري بالإضافة إلي كونه عامل إرتباط coupling agent. ويفرز العديد من الأدوية وعدد من الهرمونات في البول مرتبطة بهذا الحمض علي صورة *glucuronides* وهي تماثل من حيث التركيب الجليكوسيدات *Glycosides* ويمكن أن توجد إما علي صورة ألفا أو بيتا . وعموما تقع كل الـــ *glucuronides* في البول تحت صورة بيتا . فيتم إفراز الفينول مثلا الذي يتكون أحيانا في الجسم نتيجة لعملية التكسير التعفني (Putrefective breakdown) للفينايل ألانين

والتيروزين علي هيئة glucuronide من نوع الإثير ether type أي β-phenylglucuronide ومن ناحية أخري يصبح حمض البنزويك benzoic acid مرتبطا بحمض الجلوكورونيك glucuronic acid ليعطي جلوكرونيد glucuronide من نوع الإيستر ester type أي benzoylglucuronide .

benzoylglucuronide

β-phenylglucuronide

وعندما تدخل مجموعة الأمين إلي سكريات الهكسوز يسمي الناتج سكر أميني amino sugar أو هكسوسامين Hexosamine ويوجد المركب الذي يتكون بهذه الطريقة من سكر الجلوكوز وهو Glucosamine أو 2-amino-glucose بشكل مكثف في الطبعة علي صورة مشتقه الأسيتيلي المسمي بالـــ N-acetylglucosamine .

glucosamine

N-acetylgucosamine

السكريات الأحادية الأخري Other monosaccharde :

- يوجد **الجلاكتوز galactose** في الطبيعة علي صورة مرتبطة كمكون لسكر اللاكتوز . وفي مركبات معينة مع الليبيدات وبعض البروتينات .
- ويوجد **المانوز Mannose** في الطبيعة علي صورة عديدات التسكر المعقدة .

❖ **الفراكتوز Fructose** ويسمي أحيانا ليفيولوز Laevulose أو سكر الفاكهة . ويوجد في الطبيعة في الفاكهة والعسل . ويوجد علي الحالة الحرة في بلازما السائل المنوي وفي دم جنين المجترات . ويتبع الفراكتوز مجموعة السكريات من نوع (D) . وهو يساري الإستقطاب الضوئي لذا فإن إسمه الحقيقي هو -D(-)fructose . وهوسكر كيتوني Ketose sugar وله تركيب البيرانوز pyranose structure علي الحالة الحرة وتركيب الفيورانوز furanose form عند إرتباطه في تكوين السكروز

D-galactose

α-D-fructose

furanose form pyranose form

❖ **والبنتوزات Pentoses** : وهي سكريات أحادية ذات خمسة ذرات كربون فقط في الجزئ وأهم البنتوزات هو سكر الريبوز Ribose ويوجد علي صورة فيورانوز furanose form في الريبونيكلوتيدات Ribonucleatides في الحمض النووي الريبوزي RNA .

D-ribose

pyranose form furanose form

❖ أما **الإينوسيتول Inositol** أو الـ Hexahydroxycycohexane ولا يعتبر من السكريات . ويوجد في الكبد والقلب والمخ . وهو في المخ يعتبر مكون من مكونات الفوسفوليبيدات . ويوجد في النباتات أساسا علي صورة هكسوفوسفات Hexophosphate وحمض الفيتيك phytic acid . وفيما يلي تركيب الإينوسيتول :

inositol

السكريات الثنائية Disaccharides

تتكون السكريات الثنائية من تكاثف جزيئين من السكريات الأحادية معا مع خروج جزئ ماء . ولعل من أهم السكريات الثنائية هي المالتوز Maltose واللاكتوز Lactose والسكروز sucrose . ويتكون المالتوز من تكاثف جزيئين من سكر الجلوكوز ويتكون اللاكتوز من تكاثف جزئ من الجلوكوز وجزئ من الجلاكتوز أما السكروز فيتكون من تكاثف جزئ من الجلوكوز وجزئ من الفراكتوز كما يتضح من الجدول التالي :

إسم السكر الثنائي	الجلوكوز	الجلاكتوز	الفراكتوز
المالتوز	٢ جزئ	---	---
اللاكتوز	جزئ	جزئ	---
السكروز	جزئ	---	جزئ

❖ **المالتوز** : لا يوجد علي الحالة الحرة في الجسم ولكنه مهم كمرحلة متوسطة في تكسير النشا إلي جلوكوز . ويتكون من تكاثف جزيئن من سكر الجلوكوز بواسطة رابطى من نوع ألفا -α linkage وتشارك المجموعة المختزلة في أحد جزيئي الجلوكوز في تكوين الرابطة . و المالتوزسكر مختزل لأن المجموعة المختزلة لجزئ الجلوكوز الثاني تكون حرة .

maltose
glucose-α-glucoside

❖ **اللاكتوز أو سكراللبن** : ويوجد في اللبن ويتم تخليقه في ثدي الثدييات . وعند تحليله مائيا ينتج جزئ من الجلوكوز وآخر من الجلاكتوز . واللاكتوز عبارة عن بيتا جلاكتوسيد β-galactoside وتركيبه عبارة عن β-galactoside-glucose ويشبه المالتوز في صفاته المختزلة .

glucose residue β-galactose residue

lactose

❖ السكروز أو سكر القصب أو سكر البنجر : يوجد في الطبيعة في بعض النباتات وهو أحد أهم الكربوهيدرات في الغذاء . ينتج عند تحليله مائيا جزئ من الجلوكوز وآخر من الفراكتوز . وتشارك المجموعة المختزلة لكل من الجلوكوز والفراكتوز في تكوين الرابطة بينهما . لذلك فليس للسكروز أي صفات إختزالية . ويوجد الفراكتوز في السكروز علي صورة فيورانوز Furanose . والسكروز يميني الإستقطاب ولكن المخلوط من الجلوكوز والفراكتوز الناتج من التحليل المائي للسكروز يكون يساري الإستقطاب الضوئي حيث يكون إستقطاب الفراكتوز اليساري أكبر من إستقطاب الجلوكوز اليميني . وبذا يتحول الإستقطاب اليميني إلي إستقطاب يساري أثناء التحليل المائي . وتعرف هذه الظاهرة بإنعكاس الإستقطاب Inversion .

α-glucose residue fructofuranose residue

sucrose

السكريات العديدة
Polysaccharides

تتكون السكريات العديدة من تكاثف أعداد كبيرة من وحدات من السكريات الأحاديةالتي ترتبط مع بعضها مع خروج الماء بطريقة تشبه لحد كبير إرتباط الأحماض الأمينية معا عند تكوين البروتينات . وللسكريات العديدة مثلها في ذلك مثل البروتينات أوزان جزيئية عالية وعادة ما لا تكون قابلة للذوبان في الماء غير أن بعضها قد يكون محاليل غروية Colloidal solutions. وأهم ثلاثة عديدات التسكر هي النشاstarch والجليكوجين glcogen والسليلوزcellulose وكلها تتكون من وحدات جلوكوز فقط .

النشا starch :

النشا هي الصورة التي يتم بها تخزين الكربوهيدرات في النباتات . ويوجد في البطاطس علي صورة حبيبات مع غطاء رقيق من السيليلوز. وتكون هذه الحبيبات غير ذائبة في الماء ولكن عند غليها ينفجر غشاؤها السيليلوزي ويخرج النشا مكونا محلولا غرويا أو ذو مظهر براق Opalescent appearance . وينتج المالتوز عند التحليل المائي لجزئ لنشا .

ويحتوي النشا علي ربع أميلوز Amylose (مركب نشوي) وثلاثة أرباع أميلوبكتين Amylopectin . ويتكون الأميلوز من سلسلة طويلة غير متفرعة مكونة من ٣٠٠ : ٤٠٠ وحدة من وحدات ألفا جلوكوز مكونة تركيب حلزوني Helical structure ويعطي النشا لون أزرق مع اليود .

ونبين فيما يلي تركيب الأميلوز والسيليولوز .ويلاحظ أن جزئ الأميلوز يتكون من سلسلة طويلة من ألفا جلوكوزمرتبطة معا برابطة 1,4-Linkage وتلتف coild السلسلة علي شكل حلزون . ويؤدي التحليل المائي للأميلوز إلي تكوين المالتوز . أما في السليلوز تكون وحدات الجلوكوز في تشكيل بيتا β-configuration مرتبطة معا أيضا برابطة 1,4-Linkage ويبلغ عدد الوحدات العديد من المئات .

α-glucose

maltose

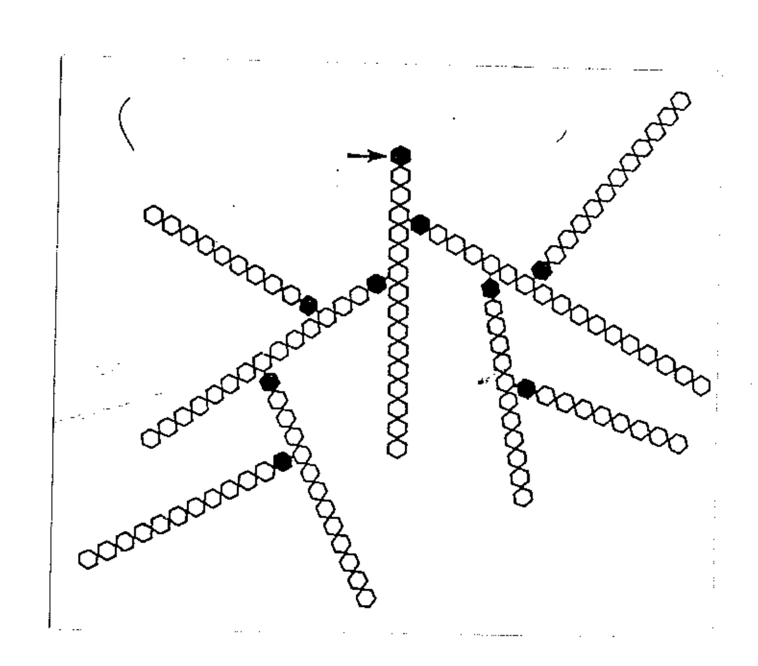
amylose

cellulose

ومن جهة اخري يحتوي الأملوبكتين أكثر من ١٠٠٠ شق من الجلوكوز في تركيب عالي التفريع مكون من ٢٤ : ٣٠ وحدة في كل تفريعة . وبينما ترتبط معظم وحدات الجلوكوز ببعضها برابطة ألفا (α-linkage) بين ذرة الكربون رقم ١ في وحدة وذرة الكربون رقم ٤ في الوحدة التالية لها . وتبدأ التفريعات برابطة ألفا أيضا ذرة الكربون رقم ١ في أحد الوحدات وذرة الكربون رقم ٦ في الوحدة الموجودة في السلسلة التي يبدأ منها التفريع كما يتضح من الشكل التالي الذي يبين نوع التفريع الموجود في الأميلوبكتين والجليكوجين .وتكون السلسلة الرئيسة الموجودة في الجزء الأسفل من الشكل من النوع الموجود في الأميلوز وتحمل وحدة جلوكوز المركز الفرع المرتبط بذرة الكربون رقم ٦ ومن أجل التوضيح تم حذف ذرة الإيدروجين المنفردة . هذا ويعطي الأميلوبكتين لون بني مع اليود .

الجليكوجين Glycogen

الجليكوجين هو الصورة التي يتم عليها تخزين الكربوهيدرات في أجسام الحيوانات . ويتحول الجلوكوز إلي جليكوجين في الكبد والعضلات ويخزن فيه إلي حين إستخدامه عند الحاجة إليه . عندئذ يتم تكسيره إلي وحدات جلوكوز أخري . ويذوب الجليكوجين في الماء ليكون محلول براق يعطي لون أحمر مع اليود . ويشبه جليكوجين العضلات الأميلوبكتين في إحتوائه علي العديد من وحدات الجلوكوز ترتبط مع بعضها برابطة ألفا (α-linkage) بين ذرة الكربون رقم ١ في وحدة وذرة الكربون رقم ٤ في الوحدة التالية لها . مع وجود تفريعات هنا وهناك ترتبط برابطة ألفا بين ذرة الكربون رقم ١ في أحد الوحدات وذرة الكربون رقم ٦ في الوحدة الموجودة في السلسلة التي يبدأ منها التفريع . غير أن التفريع في هذه الحالة يكون أكثر كثافة . ويحتوي كل فرع علي ١٢ وحدة جلوكوز فقط. ويبلغ الوزن الجزيئي للجليكوجين عدة ملايين . ويصور الشكل التالي تركيب الجليكوجين .



لاحظ أن كل شكل سداسي يمثل وحدة جلوكوز. وتكون هذه الوحدات سلاسل (بمتوسط ١٢ وحدة في كل سلسلة) فيها يرتبط كل وحدة من خلال ذرة الكربون رقم ١ فيها بذرة الكربون رقم ٤ في وحدة الجلوكوز التي أمامها . ويتكون التفريع عندما ترتبط ذرة

الكربون رقم ١ في الوحدة الموجودة علي رأس السلسلة (المميزة باللون الأسود) بذرة الكربون رقم ٦ لوحدة الجلوكوز الموجودة في وسط السلسلة (مع ترك ٤ وحدات جلوكوز خلف رأس وحدة الإتصال بالسلسلة الثانية) ويبين الشكل الشائع (تفريع الأميلوبكتين) تفاصيل تركيب الروابط ١-٤ و ١-٦ . لاحظ أن مثل هذا التركيب يكون لوحدة جلوكوز واحدة (أشير إليها في الرسم بسهم) مجموعة إيدروكسيل حرة عند ذرة الكربون رقم ١ ويطبق عليها النهاية المختزلة Reducing end للجزئ . ويطلق علي وحدة الجلوكوز الموجودة عند النهاية الحرة الأخري للجزئ بالنهاية الغير مختزلة nonreducing end ويبدأ إمتداد الجزئ أو تكسيره دائما من النهاية الغير مختزلة .

السليلوز Cellulose

وهو أكثر عديدات التسكر ثباتا وهويكون الأنسجة النباتية الداعمة . والسليلوز غير قابل للذوبان في الماء ولا يعطي أي لون مع اليود . ويتكون جزئ السليلوز من سلسلة طويلة جدا من وحدات الجلوكوز في تشكيل بيتا (β-configuration) مرتبطة معا برابطة (1,4-linkage) كما سبق أن أوضحنا .

ولا يتم هضم السليلوز في الإنسان بأي قدر معنوي حيث لا تحتوي قناته الهضمية علي الإنزيمات التي تستطيع مهاجمة روابط بيتا (β-linkage) في السليلوز. غير أن للحيوانات آكلة العشب مثل الحيوانات المجترة القدرة علي إستخدام السليلوز حيث يحتوي كرشها والقولون علي البكتيريا والبروتوزوا التي تستطيع أن تحول السليلوز ليس إلي جلوكوز ولكن إلي أجزاء أو قطع (Fragments) مثل الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (short-chain fatty acids) وثاني أكسيد الكربون وغاز الميثان

الدكسترينات Dextrins

وهي مركبات وسط بين النشا والمالتوز . وهي مجموعة من المواد الغير محددة أو غير مميزة ذات صفات مختزلة ضعيفة جدا . وللدكسيرينات وزن جزيئ مرتفع جدا . ويعطي الأميلودكسترين Amylodextrin لون أزرق مع اليود بينما لا يعطي الأكرودكسترين Achroodextrin (ذو الوزن الجزيئ المنخفض) أي لون مع اليود وتكون الدكسترينات محاليل لاصقة تستخدم كصمغ .

الأنيولين Inulin

وهو من عديدات التسكر . يتكون من وحدات فراكتوز فقطك . ويوجد في الخرشوف وفي درنات زهور الداليا ويستخدم في إختبار وظائف الكلي .

عديدات التسكر المخاطية Mucopolysaccharides
والجليكوبرونينات (البروتين السكري) Glycoproteins

عديدات التسكر المخاطية عبارة عن مواد معقدة ذات تركيب جزيئي عالي وذات أهمية بيولوجية كبيرة .تتكون من وحدات تشمل سكريات أمينية (amino sugarrs) وأحماض يورونية (uronic acids) وهي حمضية بطبيعتها ويمكن أن تكون غنية بمجاميع إسترات الكبريت(sulfate ester) وتوجد في الطبيعة مرتبطة بمجاميع ببتيدية (peptide groups) ويرتبط الببتيد مع بروتينات الكربوهيدرات Charbohydrate proteins برابطة أيونية Ionic Linkages وبرابطة تساهمية Covalent bond

وترتبط الكربوهيدرات وبروتينات الببتيد المكونة للجليكوبروتينات بروابط تساهمية فقط . وهي لاتحتوي علي حمض اليورونيك بل تحتوي علي قليل من إسترات الكبريت.وتشمل الجليكوبروتينات بروتينات البلازما المهمة ومواد مجاميع الدم الخاصة وبعض البروتينات التي يصطلح علي تسميتها بالبروتينات المخاطبية (mucoproteins) . وتوجد الجليكوبروتينات في غدد تحت الفك والقناة الهضمية والعظام والأنسجة الضامة

وبينما يكون جزئ عديد التسكر لمعظم عديدات التسكر المخاطية أو الجليكوبروتينات معقدا جدا ويحتوي علي أكثر من نوع من الوحدات التركيبية فإن قليل من الحالات المعروفة يتميز بتركيبها البسيط نسبيا . فيتكون الـــ Polyuronides من وحدات من حمض اليورونيك Uronic acid وتكون من مصدر نباتي أو بكتيري وتحتوي علي العديد من الصموغ مثل الصمغ العربي . ويحتوي عديد التسكر الذي تكونه المكورات الرئوية (pneumococcus) التي تسبب مرض الإلتهاب الرئوي (pneumonia) علي وحدات من الجلوكوز وحمض الجلوكيورونيك glucuronic acid في تبادل خاص .

وتشمل عديدات الهكسامينات Polyhexamines مادة الشيتين chitin التي تكون قشور الحيوانات القشرية والأجزاء الخارجية الصلبة للحشرات .وتتكون هذه المادة من وحدات من الجلوكوسامين Glucosamine مرتبطة معا برابطة بيتا . لذا فهي شديدة الشب بتركيب السليلوز .

ومن بين عديدات التسكر التي تحتوي علي كل من حمض اليورونيك والهكسامينات واحد ذو أهمية كبيرة وهو حمض الهياليورونيك Hyaluronic acid الذي يتكون من تتابع كل من N-acetyl-glucosamine (NAG) وحمض الجلوكورونيك glucuronic acid ويكون محلول مائي عالي اللزوجة ويوجد في الجلد والجسم الزجاجي (Vitreous humar) للعين وفي الحبل السري Umbilical cord وفي بعض البكتيريا . ويقوم هذا الحامض (Hyaluronic acid) بوظيفة لاصقة في الأنسجة وربما في الأوعية الشعرية . وهي تكون غشاء هلامي حول البويضة والسائل الزلالي في المفاصل Synovial fluid الذي يحتوي من ٠,٠٢ : ٠,٠٥% من الـ Hyaluronate ترجع حوالي ٨٠% من لزوجته إلي هذه المادة . ويقوم إنزيم Hyaluronidase بتكسير حمض Hyaluronic acid إلي عدد من الجزيئات الصغيرة مع تخفيض لزوجة المحلول وزيادة تركيز السكريات المختزلة . فإذا حقن محلول يحتوي علي هذا الإنزيم في نسيج ما فإنه ينتشر بسرعة في مكان الحقن . وعليه يشار إلي هذا الإنزيم في بعض الأحيان علي أنه عامل إنتشار Spreading factor . ويوجد بتركيزات عالية نسبيا في الخصية والسائل المنوي وفي سم الثعبان والحشرات والبكتيريا .

وتعتبر كبريتات الكوندريوتين Chondriotn sulfate عديد التسكر المخاطي Mucopolysaccharide الأساسي أو الرئيسي في الغضاريف والعظام وصمامات القلب والأوتار وقرنية العين . وهو يتكون من وحدات من N-acetyl-glucosamine (NAG) وحمض الجلوكورونيك glucuronic acid وحمض الكبريتيك .

ويوجد عديد تسكر مخاطي آخر يحتوي علي حمض الكبريتيك وهو الهيبارين Heparin وهو مانع للتجلط يوجد طبيعيا في الكبد كما يدل عليه إسمه وكذلك في الرئة والطحال والكلي والغشاء المخاطي للأمعاء . ويمكن تنقيته بدرجة كبيرة ويستعمل لمنع تجلط الدم . والهيبارين من الناحية الكيميائية عبارة عن عديد البلمرة Polymer لحمض

الجلوكورونيك glucuronic acid والـ N-acetyl-glucosamine وهو حمضي شديد نظرا لإحتوائه علي إستر حمض الكبريتيك Sulfate ester .

وتحتوي جدر خلايا العديد من البكتيريا علي عديد تسكر يتكون من تتابع وحدات من N-acetyl-gucosamine (NAG) وسكر أميني آخر N-acetyl-muramic acid (NAM)

NAG NAM

مرتبطة عن طريق مجوعته الكربوكسيلية مع ببتيد قصير السلسلة (مكون من أربعة أحماض أمينية) وترتبط هذه الوحدات في إطار معقد بروابط عرضية مكونه شكل شبكي موضح في الشكل التالي الذي يمثل تركيب جزء من الجدار الخلوي لبكتيريا *Staphylococcus aureus* .

لاحظ أن تكون السلسلة من تتابع كل من وحدات عديد التسكر NAM وعديد التسكر NAG ويحمل عديد التسكر NAM عديد ببتيد قصير السلسلة يتكون من أربعة أحماض أمينية ترتبط مع بعضها بالجليسين لتكوين شكل شبكي .

ويعمل المضاد الحيوي البنسيلين Penicillin علي تثبيط النمو البكتيري عن طريق منع تكوين الروابط العرضية . ويعمل إنزيم الليزوزيم Lysozymeعلي التحليل المائي للروابط بين وحدات NAM وذرة الأكسوجين المرتبطة بوحدة NAG التالية لها وعليه تتكسر السلسلة إلي ثنائي التسكر (NAM - NAG disaccharide) وبذا يتمزق الجدار الخلوي للبكتيريا .

وقد تحتوي بعض الميوكوبروتينات Mucoproteins علي وحدات من مجموعة هامة من المركبات تعرف بأحماض السياليك sialic acids وهي مشتقات أسيتيلية Acetyl drivatives لحمض النيورامينيك Neuraminic acid ذو التركيب التالي :

neuraminic acid

التمثيل الغذائي للكربوهيدرات

تعتبر الكربوهيدرات أهم مصادر الطاقة لمعظم أجناس الحيوانات مـــع وجـــود بعض الإستثناء في بعض الحيوانات . ويكون النشا والســـليولوز هـــو الكربوهيـــدرات الرئيسي في غذاء الحيوانات البالغة بينما يكون اللاكتوز الكربوهيدرات الرئيســـي فـــي الحيوانات الرضيعة . وكلاهما قد يكون مصحوبا بكميات متفاوتـــة مـــن الســـكروز . ويتحلل الثلاثة أنواع تحليلا مائيا Hydrolysed إلي سكريات أحادية أثناء الهضم حيث يتم إمتصاصها ونقلها بواسطة الوريد البابي إلي الكبد . ويتحول الفراكتوز الجلاكتـــوز إلي جلوكوز أو جليكوجين . وتتوفر العديد من العمليات لإحداث هذا التحـــول تختلـــف من نسيج إلي آخر . غير أنه يبدو المسارات المبينة في الشكل التالي هي أهم مسارات التحول في الكبد . ويبين هذا الشكل طريقة تحويل الفراكتوز Fructose إلي فوسفاتات الترايـــوز Triose phosphates إلي الفراكتوز ١-٦ ثنائي الفوسفات Fructose 1,6-diphosphate ثم إلي جلوكوز أو جليكوجين .

fructose

ATP — phosphofructokinase — ADP

fructose 1-phosphate

aldolase

dihydroxy acetone

ATP — ADP

glyceraldehyde 3-phosphate

fructose 1, 6-diphosphate

glucose or glycogen

وتعتبر عملية الفسفرة Phosphorylation بواسطة إنزيم Phosphofructokinase هي أولي الخطوات التي ينتج عنها تكوين الفراكتوز ١- فوسفات Fructose 1-phosphate الذي يعتبر مادة التفاعل لإنزيم الألدوليز Aldplase الذي يقوم بشقه Splits إلي خليط متساوي المول من فوسفات الأسيتون ثنائي الإيدروكسيل Dihydroxyaceton phosphate والجليسرالدهيد Glyceraldehyde . ويمكن فسفرة الأخير بإنزيم خاص علي حساب الـ ATP إلي جلسرالهيد ٣-فوسفات Glyceraldhyde 3-phospate وهو مثل فوسفات الأسيتون ثنائي الإيدروكسيل Dihydroxyaceton phosphate مركبات وسطية لمسار تحليل الجلوكوز . وكلاهما يمكن تحويله بواسطة هذا المسار إلي جلوكوز ثم إلي جليكوجين . وفي الكبد يتم فسفرة الجلاكتوز عند ذرة الكربون رقم ١وتكوين الجلاكتوز ١- فوسفات Galactose 1- phosphate بواسطة إنزيم الجلاكتوز كينيز Galactose kinase ويشارك الجلاكتوز ١- فوسفات Galactose 1- phosphate الذي يتكون بهذه الطريقة في التفاعل التحويلي مع الـ UDP – Glucose تحت تأثير إنزيم Phosphogalactose uridyl transferase ليعطي UDP – Galactose وجلوكوز ١- فوسفات Glucose 1- phosphate ويمكن تحويل الجلوكوز ١- فوسفات الناتج من هذا التفاعل إلي جلوكوز أو جليكوجين . وفي نفس الوقت يمكن تحويل الـ UDP – Galactose إلي UDP – Glucose الذي يمكن أن يرتبط بجزيئ أخر من الجلاكتوز ١- فوسفات Galactose 1- phosphate ... وهكذا . ولا يمكن للرضع الذين يعانون من نقص إنزيم الـ Phosphogalactose uridyl transferase من تمثيل الجلاكتوز وبذا يعاني مثل هؤلاء من مرض إرتفاع الجلاكتوز في الدم Galactosemia وفيه يتراكم الجلاكتوز والجلوكوز ١- فوسفات في الدم ويتم إفرازه في البول .

ولا يكون الإمداد بالكربوهيدرات مستمرا بل يتم علي فترات أثناء اليوم . لذا يوجد ضرورة فسيولوجية إلي وجود آلية عن طريقها يمكن للكربوهيدرات التي تم إمدادها زالتي تم هضمها وإمتصاصها في القناة الهضمية من أت تخزن بالجسم لحين الحاجة إليها . ويتم هذا عن طريقين : فهناك إمكانية تخزين كمية محدودة من الكربوهيدرات علي صورةى جليكوجين إما في الكبد أو في العضلات . ويمكن تكسير أو إنحلال جليكوجين الكبد مرة أخري إلي جلوكوز ليصبح متاحا لجميع الأنسجة عن

طريق تيار الدم . وعلي النقيض فإن جليكوجينم العضلات يصبح متاحا فقـط للخليـة التي تم تخزينه فيها . ويمكن لجلوكوز الدورة الدموية من أن يؤخذ بواسطة الأنسـجة الدهنية ويتحول إلي ثلاثي الجلسريدات Triglycerides ويكون مخزون الطاقـة التـي تحتويه الأنسجة الدهنية أكثر بكثير جدا من ذلك المخزون من الطاقـة علـي صـورة جليكوجين في الكبد أو العضلات . فمثلا فقد يكون للرجل المتوسط الـوزن مخـزون طاقة قدرة ٨٠٠ كيلوجول في الكبد و ١٧٠٠ كيلوجول في العضلات بينما قـد يصـل مخزون الطاقة علي صورةى ثلاثي الجلسريدات في اللأنسجة الدهنيـة إلـي حـوالي ٤٠٠٠٠٠ كيلوجول .

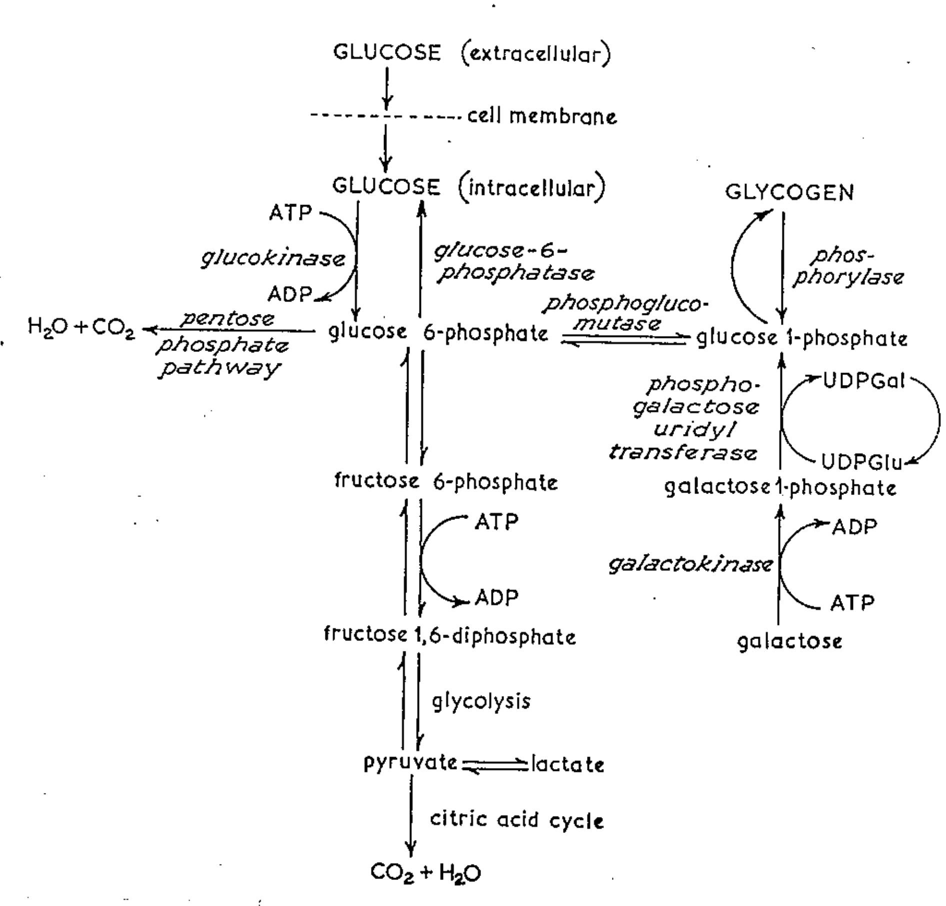
وتختلف الطريقة التي يتم بها تمثيل الجلوكوز والجليكوجين من نسيج إلي آخر ولكن يتلخص الإطار العام له فيما يلي :

١) الأكسدة التامة إلي ثاني أكسيد الكربون والماء وذلك من خلال مسار تحليل السـكر Glycolytic pathway ودورة حمض الستريك Citric acid cycle وينـتج عـن ذلك ٣٦ جزئ من الـ ATP لكل جزئ من السكر أو ٦ جزيئات من الـــ ATP لكل جزئ من الأكسوجين . ويعتبر هذا المسار الرئيسي الذي عن طريقه يحصل المخ والأعصاب منه علي الطاقة اللازمة لها .

٢) التحول اللاهوائي Anerobic إلي لاكتات Lactate في الأنسجة التي قد يعوزهـا إما الميتوكوندريا أو الإمداد الكافي من الأكسوجين مثلا . وينتج عن هذا المسار ٢ جزيئ من الـ ATP (أو ثلاثة إذا كان الجلوكوز علي صورة جليكـوجين) . ويمكن أكسدة اللاكتات لإمداد الطاقة في الأنسجة الأخري .

٣) الأكسدة الكاملة إلي ثاني أكسيد الكربون والماء وذلك من خـلال مسـار فوسـفات البنتوز Pentose phosphate pathway ويكفي هذا المسار لإختزال ١٢ جزئ من الـ NADP لكل جزئ من الجلوكوز . وهذا المسار ضـروري فـي الأنسـجة الدهنية مثلا حيث يكون هناك إحتياج إلي كمية كبيرة من الـ $NADPH_2$ لتخليـق الأحماض الدهنية .

ويمثل الشكل التخطيطي التالي التحــولات المتبادلــة بــين الجلوكــوز والجليكــوجين والجلاكتوز :



The interconversion of glucose, glycogen and galactose.

إستخدامات الأنسجة والأعضاء للطاقة من مصادرها المختلفة :

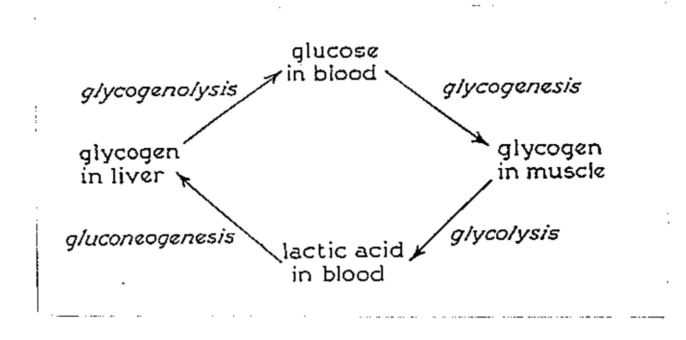
تحتاج كل الأنسجة إلي قدر متفاوت من الطاقة وكلها بل ومعظمها يستخدم الكربوهيدرات كمصدر للطاقة بدرجات متفاوتة . فتحتاج بعض الأعضاء مثل المخ والعضلات الهيكلية وعضلات القلب والكليتين وخلايا الدم الحمراء والبيضاء إلي كميات خاصة ومتفاوتة بل وقد تكون ثابتة من الطاقة يوميا . وعليه فإن كل منها يحتاج إلي إستخدام الكربوهيدرات كمصدر رئيسي للطاقة يحصل عليها بطرق مختلفة ومميزة فللمخ – مثلا – إحتياجات ثابتة من الطاقة تصل إلي ١٧٠٠ كيلوجول يوميا وهي تمثل حوالي ٢٥% من الطاقة اللازمة يوميا للشخص البالغ الطبيعي في حالة الراحة . ويتم سد هذا الإحتياج بالكامل عن طريق الأكسدة التامة للكربوهيدرات إلي ثاني أكسيد الكربون والماء . لذا يحتاج المخ إلي حوالي ١٢٠ جرام سكر / يوم (تساوي ٥ جم / ساعة أو ٨٣, مجم /دقيقة) ويكون هذا الإحتياج ثابتا بشكل ملفت للنظر . حيث يظل ثابتا حتي ولو إنخفض مستوي الجلوكوز المتاح في الدم بمعدل متوسط . ويؤدي أي خلل أو إضطراب في إمداد المخ بالجلوكوز أو الأكسوجين إلي تدميره بدرجات مختلفة وبما لا يمكن إصلاحه . وعلي الرغم من إحتواء المخ علي قدر من الجليكوجين (حوالي ١ جم) إلا أنها تعتبر كمية قليلة بالمقارنة بإحتياجات المخ .

ومن ناحية أخري فعلي الرغم من أن الوزن الكلي للكرات الدموية الحمراء والبيضاء يبلغ حوالي ٢,٥ كجم والتي تزيد عن وزن المخ كثيرا إلا أن إحتياجها للطاقة ثابتا مثل المخ غير أنه قليل . وتواجه كرات الدم الحمراء – التي لا تحتوي علي الميتوكوندريا – تلك الإحتياجات بتحويل حوالي ٣٦ جم جلوكوز يوميا إلي لاكتات .

وتختلف العضلات الهيكلية عن النسيج العصبي أو كرات الدم الحمراء في تباين إحتياجاتها من الطاقة بشكل غير عادي . فتكون تلك العضلات خاملة تقريبا أثناء الراحة . كما تكون دورتها الدموية ومعدلات التمثيل الغذائي بطيئة إلي الدرجة التي تجعل من الصعب التأكد من مصدر حصولها علي الطاقة اللازمة لها في تلك الحالة (حالة الراحة) . وهناك من الدلائل القوية ما يدعو إلي الإعتقاد بإعتماد العضلات في وقت راحتها علي الدهون لسد إحتياجات الطاقة أكثر من إعتمادها علي الكربوهيدرات ويبلغ إحتياجاتها من الجلوكوز في وقت الراحة في الشخص العادي إلي أقل من ٣٠

في الشخص العادي علي الرغم من بلوغ وزنها الكلي ما بين ٢٥ : ٣٠ كجم في الشخص البالغ وزنه ٧٥ كجم (٣٥ ك ٧٠%) . ويزيد الإحتياج للطاقة ككل مع بقائه معتمدا علي أكسدة الأحماض الدهنية ومشتقاتها عند القيام بالمجهود البسيط كالوقوف أو المشي العادي . ويؤدي الجري أو المجهود الشاق إلي حدوث تغيير هائل في الإحتياج للطاقة حيث قد يزيد إلي ٦٤ ضعف ما عليه عند القيام بالمجهود البسيط . وعندئذ يصحب ذلك زيادة كبيرة في الإمداد الدموي للعضلات ليمد الميتوكوندريا بمقدار متزايد من الأكسوجين . ويكون من نتيجة ذلك تحول في مسارات التمثيل الغذائي حيث لا يقابل الإحتياج المتزايد من الطاقة بالإسراع في معدل أكسدة الأحماض الدهنية بل بالتحول إلي أكسدة الكربوهيدرات . ويؤخذ بعض إحتياجات العضلات من الكربوهيدرات من الدم حيث يزيد المجهود العضلي من مرور الجلوكوز من الدم إلي الخلايا العضلية . ويكون المخزون الكبير من الكربوهيدرات في العضلات حيث تملك العضلات القدرة الكبيرة علي تخزين الكربوهيدرات علي صورة جليكوجين . غير أنه يبدو من الصعب قياس أو معرفة حدوده وكميته حيث تختلف العضلات فيما تحتويه من تركيزات الجليكوجين . وعموما يكفي هذا المخزون لدعم ٦٠ : ٩٠ دقيقة من المجهود العنيف مثل الجري لمسافات طويلة . وينخفض مستوي سكر الدم بسرعة وبدرجة كبيرة عندما يستنفذ مخزون العضلات من الجليكوجين ويصحب هذا الإنخفاض الشعور بالتعب علي الرغم من إستمرار العضلات من الإبقاء علي ناتج طاقة عاليا عن طريق العودة مرة أخري إلي أكسدة الأحماض الدهنية أكثر من إعتمادها علي أكسدة الجلوكوز. ويمكن التخلص من الشعور بالتعب إلي حد ملحوظ بالحقن بكميات قليلة من الجلوكوز الذي يسبب رفع مستوي سكر الدم حيث يستمر إعتماد العضلات علي الأحماض الدهنية . وتمتلك العضلات القدرة علي إستمرار القيام بالمجهود الشاق سواء أتم إمدادها بالكربوهيدرات أو الدهون . ويصبح ناتج الـ ATP لكل جزئ من الأكسوجين أعلي في الكربوهيدرات قليلا عنه بالنسبة للدهون . وللكربوهيدرات ميزة كمصدر لإنتاج الطاقة وهي إمكان أن يكون التحلل اللاهوائي للجلوكوز Anaerobic glycolysis مصدرا هاما للطاقة خصوصا في المدد القصيرة من المجهود الشاق عندما يكون الإمداد الأكسوجيني غير كافي لمواجهة إحتياجات العضلات . ويمكن تحقيق الحد الأعلي

لمواجهة المجهود الشاق بقابلية العضلات للحفاظ علي أكسدة الدهون أو الكربوهيدرات بالإضافة إلي قابلية القلب والرئة للإبقاء علي إمداد الأكسوجين . ويمكن الإبقاء علي هذه الحدود لوقت قصير عن طريق التحلل المكثف لمخزون العضلات من الجليكوجين. ويكون إمتداد هذا النشاط الغير عادي محدودا لأن إنتاج الـ ATP عن طريق إنحلال الجلوكوز في العضلات يكون مصحوبا بخروج كميات كبيرة من حمض اللاكتيك كما يتضح من متابعة الدورة المسماة بدورة كوري Cori cycle الموضحة تخطيطيا في الشكل التالي :



تحلل الجليكوجين Glycogenolysis تحليل السكر Glycolysis تكوين الجليكوجين Glycogenesis
تكوين جلوكوزي من مركبات غير كربوهيدراتية Gluconeoghenesis

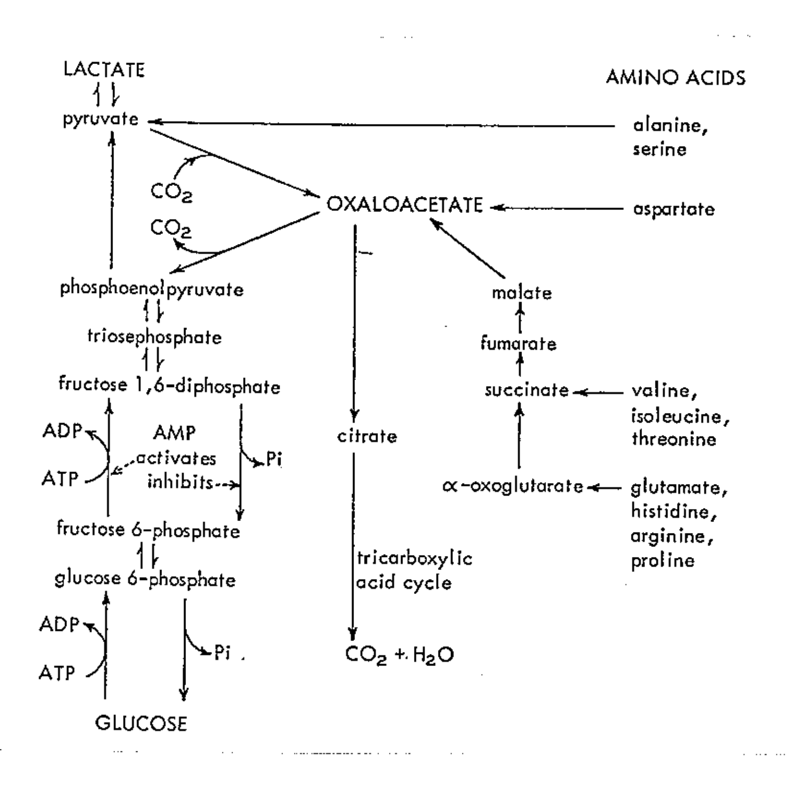
ويوضح هذا الشكل أنه أثناء المجهود العضلي الشاق والمفاجئ يتم تكسير جليكوجين العضلة بطريقة لاهوائية Glycolysis إلي حمض لاكتيك الذي يتم إنتشاره في الدم ليصل إلي الكبد حيث يتحول هناك إلي جليكوجين Gluconeoghenesis عن طريق عكس مسار إنحلال الجلوكوز . ونتيجة لذلك يمكن تكسير جليكوجين الكبد إلي جلوكوز حر Glycogenolysis ينقل عن طريق الدم إلي العضلات حيث يتحول إلي جليكوجين Glycogenesis حتي يمكن إستخدامه عوضا عن جليكوجين العضلات .

وتعني ألياف العضلات البيضاء ــ التي تحتوي علي أعداد قليلة نسبيا من الميتوكوندريا ــ بالمجهود القصير المكثف بينما تعني ألياف العضلات الحمراء أساسا ــ التي تحتوي علي أعداد كبيرة من الميتوكوندريا ومخزون كبير نسبيا الجلوبين العضلي Myoglobin ــ بالمجهود الشاق طويل المدة.

ويعتبر الكبد العضو الأكثر أهمية في التمثيل الغذائي للكربوهيدرات لما يتمتع به من صفات خاصة أولها هو تخزين الكربوهيدرات علي صورة جليكوجين بعد إمتصاص الجلوكوز من الأمعاء ويمثل مخزون الكبد من الجليكوجين في معظم الحيوانات نصف الإمداد اليومي من الكربوهيدرات لجميع أجزاء الجسم . ويمكن تكسير الجليكوجين عند الحاجة وخروجة في الدم علي صورة جلوكوز حر يمكن إستخدامه بواسطة جميع الأنسجة وخاصة الأنسجة العصبية والمخ . فإذا كان المخزون من الجليكوجين غير كاف ينتج عن ذلك إنخفاض جلوكوز الدم Hypoglycaemia فإذا زادت مدة هذا الإنخفاض يحدث بعض الإضطرابات في المخ . وينقص الكبد إنزيم الجلوكوز-٦- فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase وذلك عند الإصابة بمرض النقص الوراثي النادر والمعروف بإسم Von Gierke's desease وفي هذه الحالة لا يستطيع الكبد تحويل الجليكوجين الموجود فيه إلي جلوكوز ليصبح متاحا لأنسجة أخري . ويحتاج الأفراد الذين يعانون من مثل تلك الحالات إلي التغذية علي فترات متفاوتة طوال الليل والنهار بالكربوهيدرات فإن لم يحدث ذلك فإنهم يموتون من الإنخفاض الشديد في جلوكوز الدم Hypoglycaemia. وعليه يمكن إعتبار جليكوجين الكبد مخزن الوقود للمخ .

ويعتبر تكوين الجلوكوز من مواد غير كربوهيدراتية Gluconeoghenesis من أهم وظائف الكبد . فلقد سبق أن بينا أنه يمكن تحويل ٣٠ جم من الجلوكوز يوميا إلي لاكتات ويمكن أن ينتج المجهود الشاق حوالي ٥٠ : ١٠٠ جم لاكتات خلال دقائق قليلة وتستخدم بعض الأنسجة الأخري مثل القلب وربما باقي العضلات الهيكلية بعض هذه اللاكتات ليتم أكسدتها إلي ثاني أكسيد الكربون والماء . ويتم تحويل أكثر من نصف هذه الكمية إلي جلوكوز أو جليكوجين في الكبد عن طريق مسارات عكسية لمسارات تحليل الجلوكوز وذلك في دورة كوري Cori cycle التي سبق توضيحها عاليه . ويستطيع بعض الحيوانات ـــ مثلا ـــ من أن يحقق شغل ميكانيكي يعادل ٣٠٠ كيلوجول مع خروج ١٠٠ جم لاكتات يتم التخلص من معظمها من الدم خلال حوالي الساعة . ويستطيع الكبد أيضا تكوين الجلوكوز والجليكوجين من الأحماض الأمينية كما يتضح من الشكل التخطيطي التالي :

شكل تخطيطي يوضح مسارات تكوين الجلوكــوز مــن مــواد غيــر كربوهيدراتيــة Gluconeoghenesis في مسارين أحدهما من اللاكتات وثانيهما من الأحماض الأمينيــة المكونــة للجلوكــوز Glucogenic amino acids مــع تكــوين الأوكسالوأســيتات Oxaloacetate كمركب وسطي بين المسارين .



ويعتبر الجلوكوز المتكون عن طريق هذين المسارين مهم للمخ خلال فترات الصــيام القصيرة . ويبدو أن الكبد لا يستخدم الكربوهيدرات كمصدر للطاقة بشكل مكثف . ففــي الشخص الطبيعي جيد التغذية يستطيع الكبد علي مــا يبــدو أن يعــيش علــي أكســدة الأحماض الأمينية بصفة أساسية . أما في حالة الصيام وعند عــدم تــوفر الأحمــاض الأمينية يستطيع الكبد أن يحافظ علي نفسه بأكسدة الأحماض الدهنية . أما الكلي فهــي قادرة علي التكوين المكثف للجلوكوز من الأحماض الأمينية مثل الكبد . ولهذه القــدرة أهمية خاصة عند إمتداد فترات الصيام .

ويمكن توضيح التمثيل الغذائي في الجسم بدءا من الشــخص الصــائم أثنــاء الراحة . حيث يحتاج المخ والأنسجة العصبية إلي حوالي ١٤٤ جم من الجلوكوز فــي

اليوم يتم أكسدتها بالكامل إلي ثاني أكسيد الكربون والماء . وتحتاج كرات الدم الحمـــراء والبيضاء والصفائح الدموية إلي ٣٦ جم جلوكوز والتي تحولها إلي لاكتات . ويتحـــول قدر كبير من اللاكتات ثانية إلي جلوكوز في الكبد لذا تعتبـــر كـــرات الـــدم الحمـــراء والبيضاء والصفائح الدموية مصرف لنواتج تمثيل الكربوهيدرات فـــي الجســـم . ويـــتم توفير الطاقة التي تحتاجها الأنسجة الأخري (القلب ــ العضـــلات ــ الكلـــي ــ الكبـــد نفسه) بتمثيل الأحماض الدهنية التي تخرج من النسيج الـــدهني . وعليـــه فـــإن المـــخ والأنسجة العصبية هي التي تستخدم جلوكوز الدم ويتم تدبير إحتياجاتها من الجلوكـــوز عند إستنزاف مخزون الكبد من الجليكوجين من مصدرين :

١) تكسير ثلاثي الجلسريدات Triglycerides في النسيج الـــدهني لإمـــداد العضـــلات والكلي والكبد بإحتياجاتها من الأحماض الدهنية . ويتيح ذلك إمداد ما يعادل ١٦ جم كربوهيدرات / يوم علي صورة جلسيرول Glycerol .

٢) التكسير البطيئ لبروتين العضلات إلي أحماض أمينية والتي يتحول معظمها إلي جلوكوز .

وبذلك يستطيع الشخص البدين أن يتحمل إطالة مدة الصيام لعـــدة أشـــهر دون حدوث أي تأثيرات مرضية . وتتوافق المسارات التمثيلية للمخ والأنسجة العصبية مـــع إستخدام الكميات المتزايدة من النواتج التمثيلية للأحماض الدهنية . حيـــث يـــتم تـــوفير مصادر الكربوهيدرات في الجسم للمخ والأنسجة العصبية .

ويكون الشخص الصائم الموجود في حالة الراحة في حالة ثابتة علـــي الـــرغم من إستنزاف بروتين عضلاته والأنسجة الدهنية كمحاولة للإبقاء علي معـــدلات تمثيلـــه الغذائي . ويؤدي تناول الطعام بعد هذه المدة من الصيام إلي حدوث أحـــداث بيولوجيـــة متتابعة منها إنتاج حوالي ٢٠٠ جرام كربوهيدرات و ٧٥ جرام بـــروتين و ٧٥ جـــرام دهن وذلك بعد ٦ ساعات من تناول وجبة مشبعة . وتتوزع الكربوهيدرات كالآتي :

١) يتحول كل الفراكتوز والجلاكتوز إلي جلوكوز وجليكوجين .

٢) يقوم كل من الجهاز العصبي وخلايا الدم والصفائح الدموية بتمثيل كمية مناسبة لإحتياجاتها اليومية من الكربوهيدرات والتي تبلغ حوالي ٤٢ جم .

٣) يقف الكبد عن إفراز الجلوكوز عندما يبدأ إمتصاص الجلوكـــوز مـــن القنـــاة الهضمية . حيث يبدأ الكبد عندئذ في أخذ الجلوكوز من الدم الوريدي وتحويلـــه

إلي جليكوجين . وفي هذه الأثناء يتم إضافة ٢٠ جم جلوكوز إلي مخزون الكبد من الجليكوجين . وقد تزيد الكمية المخزنة علي هذه الصورة إذا كان مخزون الكبد من الجليكوجين قد تم إستنزاف كمية كبيره منه أثناء الصيام . وتتوقف كمية الجلوكوز التي يتم تخزينها في العضلات علي صورة جليكوجين علي كمية الجليكوجين التي قد تكون متبقية فعلا في العضلات . وعموما تتزايد هذه الكميات المخزنة من الجليكوجين في الكبد والعضلات عند تناول غذاء عالي المحتوي من الكربوهيدرات . بينما تقل إذا إحتوي الغذاء المتناول علي كميات عالية من البروتين والدهن .

٤) أما الكمية الباقية من الجلوكوز فيتم أخذها بواسطة النسيج الدهني لتحويلها إلي دهن مخزن .

ويعدل المجهود الشاق من معدل تمثيل الكربوهيدرات . ويصبح الإمداد الدموي للعضلات الهيكلية خامل أثناء الراحة . وعلي الرغم من إمكانية زيادته بشكل كبير إثناء التمرين العضلي إلا أن هذا التكيف لا يكون لحظيا بل يزيد ناتج العضلات من الطاقة عن مقدار ما ينتج منها نتيجة أمدادها بالأكسوجين بعد فترة وجيزة ويقابل هذا النقص بتحليل الجلوكوز الذي تملكه العضلات من مخزونها من الجليكوجين . وقد ترتفع لكتات الدم في خلال ١٠ دقائق من المجهود المتوسط من مستواه عند الراحة والبالغ ١٠ مللجم / ١٠٠ ملليلتر إلي ٨٠ : ٩٠ مللجم /١٠٠ ملليلتر . فإذا لم يكن المجهود العضلي شديد (مثل المشي إلي أعلي تل) فإن لاكتات الدم تصل إلي نهايتها القصوي خلال ١٠ دقائق . بعدها تبدأ في الإنخفاض حيث يتم إزالتها من الدم بواسطة الكبد أساسا ولحد ما بواسطة القلب والكليتين . ويتم إزالة نصف كمية اللاكتات المتكونة بواسطة الكبد أثناء عبور الدم فيه وقد يتم تحويلها إلي جلوكوز أو جليكوجين . وعلي الرغم من إحتمال إنخفاض كمية الدم المتدفق خلال الكبد إلي الثلث أو حتي إلي الربع فإن كمية أكبر من الأكسوجين يتم إستخلاصها من الدم عند مروره من خلال الكبد ويبقي الإمداد الأكسوجيني للكبد ثابتا . وقد ينتج الكبد كمية قد تصل إلي ٥, : ١ جم من الجلوكوز في الدقيقة في حالة المجهود الشاق . ويتم إزالة حوالي نصف كمية اللاكتات

من الدم والتي تم خروجها عند بداية المجهود العضلي المتوسط خلال نصف ساعة . ويتم إزالة ٥٠% من هذه الكمية بواسطة الكبد .

وقد يصبح الكبد والأنسجة الأخري غير قادرة علي إزالة اللاكتات من الدم بنفس السرعة التي يتم بها تكوينها عند المجهود الشاق وعندئذ تتراكم اللاكتات إلي أن تصل إلي مستوي يتراوح ما بين ١٠٠ : ٢٠٠ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر . وعند هذا الحد لا يستطيع المرء أن يتحمل المجهود بعد ذلك . وتعتبر إنتاج اللاكتات ـ كما رأينا ـ من الطرق الأقل كفاءة للحصول علي الطاقة المفيدة من الجلوكوز . ولكنها تسمح للعضلات بنوع من الإستقلالية بإمدادها الدموي . حيث يمكنها هذا من إستخدام القدرة القصوي لزيادة الحدود الطبيعية لإنتاج الطاقة . وبإختصار يتم دعم الجهد الشاق الذي يستمر أقل من ١٠ ثواني عن طريق تكسير الـ ATP والكرياتين فوسفات الموجود في العضلات . فإذا إمتد إلي حوالي دقيقتين فإنه يتم دعمه بواسطة تكسير جليكوجين العضلات إلي لاكتات . ويستمر بعد ذلك بواسطة أكسدة الجليكوجين أولا ثم بأكسدة الأحماض الدهنية عند نفاذ الجليكوجين .

وكما يحتاج المجهود ـ الممكن إحتماله ـ إلي زيادة الإمداد الدموي للعضلات الهيكلية فإنه يحتاج أيضا إلي زيادة ضخمة في عمل القلب . ويتم إمداد الطاقة اللازمة لذلك عن طريق أكسدة الأحماض الدهنية بصفة أساسية بالإضافة إلي أكسدة الجلوكوز واللاكتات إلي حد ما . ويستطيع القلب أكسدة حوالي ١٠ جم من الـ ٤٢ جم لاكتات التي يتم إنتاجها يوميا بواسطة الخلايا والصفائح الدموية . ويزداد الناتج في حالة المجهود الشاق إلي ٥ أضعاف ويصحب ذلك زيادة إستهلاك الأكسوجين إلي أربعة أمثال . ويظل الدهن المشارك الرئيسي لزيادة الإحتياجات إلي الطاقة مع زيادة إستخدام اللاكتات أيضا .

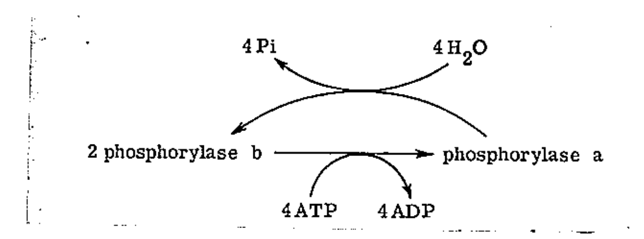
آليات تنظيم تمثيل الكربوهيدرات
Control Mechanisms of Charbohydrate Metabolism

مقدمـــــــــة :

لقد أمكن تمييز العديد من مستويات تنظيم التمثيل الغذائي للكربوهيدرات علـــي مختلف مستوياته . فيتحدد معدل إنحلال السكر في الخلية أساسا بدرجة نشـــاط إنـــزيم الفوسفوفراكتوكينيز Phosphofructokinase ويزداد هذا النشاط بزيادة مستويات الـــ ADP والـــ AMP ويثبط بالـــ ATP . وبالمثـــل يتحـــدد تكـــوين الـــ ATP فـــي الميتوكوندريا بكمية المتاح من الـــ ADP . وعليه فعلي سبيل المثـــال عنـــدما يوجـــد بالعضلة ضرورة لوجود زيادة متاحة من ناتج الطاقة يزداد تكسير الـــ ATP وزيـــادة تكوين الـــ ADP مما يؤدي إلي زيـــادة تفـــاعلات التخليـــق التكـــويني للـــ ATP . وللمستويات العالية من الـــ ATP تأثيرات عكسية حيث تميل تلك الزيادة إلـــي تثبـــيط تكســـير المـــواد الكربوهيدراتيـــة . ونتيجـــة لتنشـــيط إنـــزيم الفراكـــتوز داي فوســـفات Fructose diphosphate في الكبد تزداد عملية تحويل اللاكتات إلي جلوكوز.

وتقع عملية تخزين الجلوكوز علي صورة جليكوجين سواء في الكبـــد أو فـــي العضلات الهيكلية وما يتبعه من إنحلال الجليكوجين إلي سكر الجلوكوز مـــرة أخـــري تحت تنظيم أكثر تعقيدا . ويتحلل الجليكوجين بواسطة إنزيم الفوسفوريليز Phosphorylase وإنزيمات أخري إلي جلوكوز ـــ١ـــ فوسفات Glucose1-phosphate الذي يتحول إلـــي جلوكوز ـــ٦ـــ فوسفات Glucose 6-phosphate بواســـطة إنـــزيم الفوســـفوجلوكوميوتيز Phosphoglucomutase الذي يمكن تمثيله بعد ذلك عن طريق مسار تحليل الجلوكـــوز Glycolytic pathway أو مسار البنتوزفوسفات Pentose phosphate pathway . وفـــي الكبد وليس في العضلات يمكن تحويل الجلوكوز ـــ٦ـــ فوسفات Glucose 6-phosphate إلـــي جلوكوز حر بواسطة إنزيم الجلوكوز ـــ٦ـــ فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase . ويوجـــد إنزيم فوسفوريليز العضلة Muscle Phosphorylase علي صورتين *a* و *b* اللذان يبـــدو أنهما مسئولان تكوين البوليمر الثنائيDimer والبوليمر الرباعي Tetramer للجلوكـــوز.

وتحتاج الصورة *b* من الإنزيم إلي الـ AMP كمنشط غير أنه يثبط بواسـطة الـ ATP والجلوكوز ـ٦ـ فوسفات Glucose 6-phosphate وبالتالي يزداد نشـاطه عنـدما يزيد الإحتياج إلي الـ ATP و الجلوكوز ـ٦ـ فوسفات Glucose 6-phosphate . ومـن جهة أخري لا يعتمد إنزيم Muscle Phosphorylase *a* علي الـ AMP كمنشـطلـه . وبالتالي لا تعتمد وظيفته علي الحاجة إلي أي من الجلوكوز ـ٦ـ فوسـفات Glucose 6-phosphate أو الطاقة. ويمكن تكوين هذه الصورة من الإنزيم من Phosphorylase *b* تحـت تـأثير إنزيم الفوسفوريليز كينيز Phosphorylase kinase الذي يحفز نقل مجموعة الفوسفوريل Phosphoryl group من الـ ATP إلي شق السيرين Serine resedue الموجود علـي كل وحدة من إنزيم الفوسفوريليز ويمكن إحداث التفاعل العكسي بالتحليل المائي . كمـا يتضح من المعادلة الآتية :



ويتم الإسراع في تحويل إنزيم فوسفوريليز العضلة من الصورة *b* إلي الصورة *a* بطريق غير مباشر في وجود النيوكلوتيد الحلقي الـ cAMP وينحصر التأثير المباشـر للـ cAMP في أنه ينشط إنزيم كينيز كينيز Kinase Kinase كمايتضـح مـن الشـكل التخطيطي المقابل والذي يبين آلية تنشيط إنزيم فوسفوريليز العضلة بواسطة سـيال الـ cAMP :

ويمكن للكميات القليلة مـن الـ cAMP لهذه المنظومة المتدفقـة Cascad system من أن تحول بسرعة كمية كبيـرة مـن إنزيم فوسفوريليز العضلة من الصورة *b* إلي الصورة *a* .

Adrenaline
adenyl cyclase
ATP
cAMP
(phosphorylase) kinase kinase (inactive)
(phosphorylase) kinase kinase (active)
ATP
phosphorylase kinase (inactive)
phosphorylase kinase (active) (phosphorylated)
4ATP
2 phosphorylase b (AMP dependent)
phosphorylase a (AMP independent)
phosphorylase phosphatase (PR)

وعليه يتحرر معدل تكسير الجليكوجين بسرعة من إعتماده الطبيعي علي الـــ cAMP وبمعني آخر يسمح الــ cAMP للجليكوجين بأن يتكسر قبل أن يـــتم الإحتيـــاج إليـــه . ويتكون الــ cAMP بواسطة إنزيم الأدينيل سيكليز Adenyl cyclase الذي يتم تنشـــيطه بواسطة الأدرينالين .

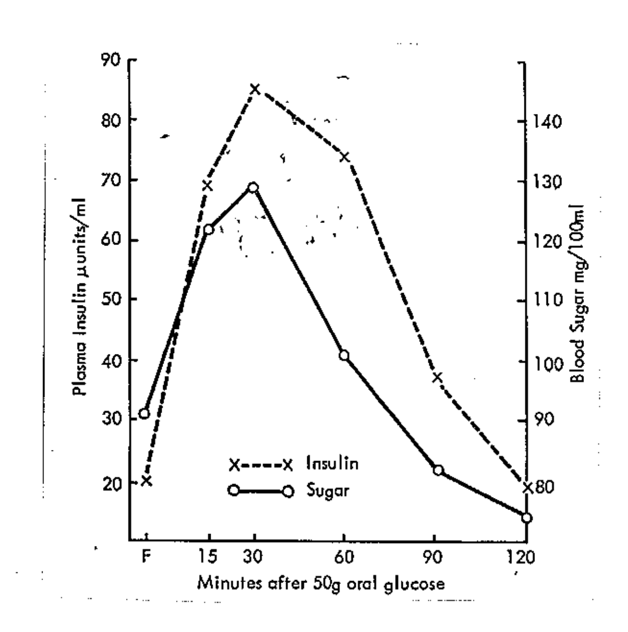
ويوجد فوسفوريليز الكبد أيضا علي صورتين *a* و *b* اللـــذان لهمـــا صـــفات مماثلة لإنزيمات العضلة . ويتم تحويل كل منها إلي الآخر بآلية مشابهة . وفـــي هـــذه الحالة تكون الصورة *b* هي المسئولة عن تكوين البوليمر الثنـــائيDimer ولـــيس عـــن تكوين البوليمر الرباعي Tetramer كما هو حادث في العضلة

ويكون تخليق الجليكوجين نشطا عند تثبيط تكسير الجليكوجين وأقل نشاطا عند تنبيه تكسيرة . ولا زال تفاصيل آلية تنظيم تكوين الجليكوجين غير واضحة حتي الآن . ويرجح وجود إنزيم لتخليق الجليكوجين إسمه جليكوجين سنثيسيز Glycogen synthesas الذي يوجـــد علي صورة D المفسفرة (In a phosphorylated D form) التي تعتمـــد علـــي وجـــود الجلوكوز ـــ٦ـــ فوسفات Glucose 6-phosphate للتنشيط وعلي صـــورة I الغيرمفســـفرة (non- phosphorylated I form) الغير معتمدة علي وجود الجلوكـــوز ـــ٦ـــــ فوســـفات Glucose 6-phosphat ويتم تحويل الصورة الغير معتمدة I إلي الصورة المعتمـــدة D بواسطة إنزيم الكينيز Kinase ـــ الذي يتم تنشطة بواسطة الـــ cAMP ـــ والذي يؤدي وجوده إلي تكوين الجليكوجين مثلما يساعد علي تكسيره .

وتكون المسارات التمثيلية ـــ إلي حد كبير ـــ ذاتية التنظـــيم Self-regulating علي مستوي الخلية حيث يتم تنشيطها بالتركيزات العالية لمركبات البداية أو التركيزات المنخفضة لنواتجها . كما يتم تثبيطها عند حدوث ظروف عكسية .

ويمكن توضيح المستوي الثاني من التنظيم ـــ الذي يقوم بتنظـــيم نشـــاط كـــل الأنسجة ـــ بنتائج إختبار إحتمال الجلوكوز Glucose tolerance test الذي فيه يعطـــي الشخص الصائم ٥٠ جم جلوكوز . وتمثل هذه الكمية من الجلوكوز حوالي خمس كمية الكربوهيدرات المأخوذة طبيعيا في اليوم حيث يتم إمتصاصها خلال نصف ساعة . فإذا تم توزيعها علي نصف وزن الجسم (كما يبدو بالنسبة إلي اللاكتـــات) فـــإن تركيـــز

جلوكوز الدم يزيد إلي أن يصل تركيزه ١٤٠ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر ثم يعود إلي مستواه عند الصيام بعد ٤ ساعات فقط أو نحو ذلك . وفي الواقع فإن الإنخفاض في مستوي سكر الدم بعد أربعة ساعات يكون أقل من مستوي ٥٠ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر أي أقل من المستوي عند الصيام وهو ٨٠ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر حيث يعود إلي الإرتفاع ليصل إلي مستواه عند الصيام بعد نحو ٩٠ دقيقة كما يتضح من الشكل البياني التالي الذي يبين العلاقة بين مستوي جلوكوز الدم ومستوي الإنسولين في البلازما :



ويكون الزيادة في سكر الدم في مرضي البول السكري أعلي من ذلك بكثير . ويمكن إرجاع هذا الإختلاف إلي أنه علي الرغم من إستمرار أخذ المخ للجلوكوز وإمكانية دخوله إلي الكبد إلا أنه لا يمكنه الدخول إلي العضلات . وتسبب الزيادة القليلة من الجلوكوز في دم الأشخاص الأصحاء تنبيه خلايا بيتا في جزر لانجرهانز في البنكرياس إفراز هرمون الإنسولين الذي يسهل دخول الجلوكوز داخل خلايا العضلات والنسيج الدهني كما يبدو أنه يشجع عمليات الفسفرة في الكبد . أما في مرضي البول السكري فإن إفراز الإنسولين إما أنه يصبح متناقصا أو مفقودا بالكامل وبالتالي يتم إزالة الجلوكوز الممتص من الأمعاء ببطء شديد فيرتفع مستواه في الدم إلي أعلي من حدوده القصوي في الأصحاء .

ويمكن إعتبار إفراز الإنسولين من خلايا بيتا كآلية عن طريقها ينشط تدفق الكربوهيدرات من الآليات التي عن طريقها يتم تخزينها علي صورة جليكوجين إما في الكبد أو في العضلات أو تحويلها إلي دهن داخل الأنسجة الدهنية . وعليه لا يزيد مستوي الجلوكوز طبيعيا إلي أعلي من ١٥٠ ملليجم /١٠٠ ملليلتر . وعند إنخفاض سكر الدم إلي أقل من ٩٠ ملليجم /١٠٠ ملليلتر فإن آلية أخري تبدأ في العمل والتي تتلخص في الآتي :

يبدأ إفراز هرمون الجلوكاجون Glucagon ــ الذي يتم تكوينه في خلايا ألفا لجزر لانجرهانز في البنكرياس ــ عندما ينخفض مستوي جلوكوز الدم . ويعمل الجلوكاجون في التأثير علي تمثيل الكربوهيدرات بزيادة تكوين الـ cAMP في الكبد . ويعمل الـ cAMP المتكون علي تكسير الجليكوجين إلي جلوكوز مع تثبيط التفاعل العكسي الذي يحدثه الإنسولين .

ويعمل الإنسولين والجلوكاجون معا علي تنظيم تخزين الجلوكوز داخل الجسم وإفراز الجلوكوز من جليكوجين الكبد لمواجهة إحتياجات المخ والأنسجة الأخري . وفي حالة الطوارئ وعلي الأخص في حالة الإحتياج إلي المجهود الشاق يتم إفراز الأدرينالين من نخاع غدة فوق الكلية حيث ينبه الأدرينالين ــ مثله في ذلك مثل الجلوكاجون ــ تكوين الـ cAMP الذي يؤثر في هذه الحالة علي تكسير الجليكوجين في الكبد والعضلات علي السواء .

التنظيم الهرموني للثبات الذاتي للكربوهيدرات
Hormonal control of carbohydrate homoeostasis

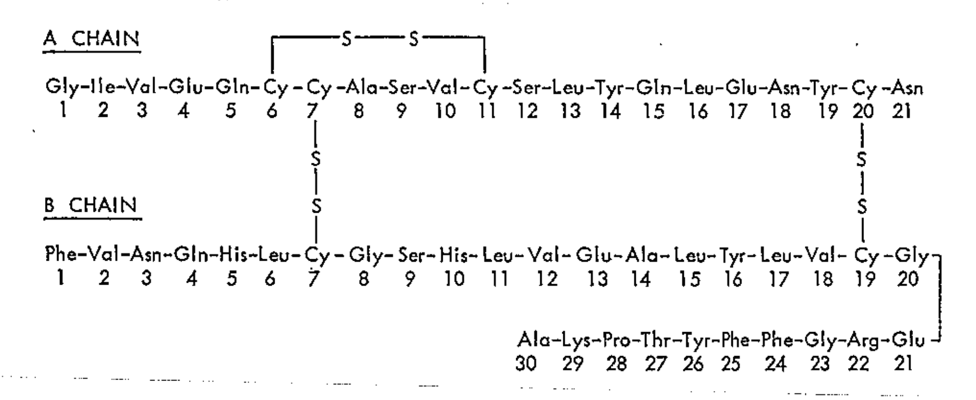
يعتبر التنظيم الهرموني للتمثيل الغذائي للكربوهيدرات ذو أهمية بالغة من النواحي الفسيولوجية والعلاجية والدوائية مما يجعل من الضروري إلقاء الضوء عليه بشئ من التفصيل أكثر مما أوضحناه آنفا :

١) الأنسولين Insulin :

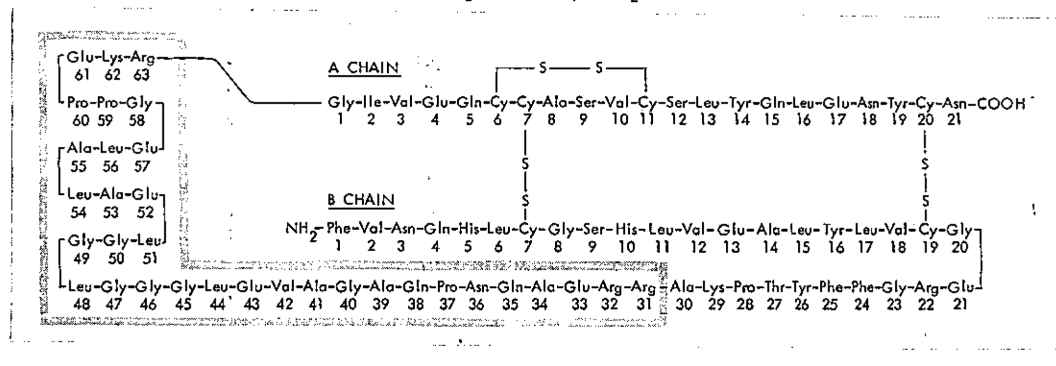
يحتوي البنكرياس علي حوالي ٢ مليون خلية في الجزر الواقعة بين الحويصلات البنكرياسية والتي يبلغ وزنها مجتمعة ١ جرام . وتحتوي كل من هذه الجزر (وهي علي هيئة أجسام صغيرة عالية الإمداد الدموي) علي العديد من **خلايا**

بيتا (β cells) التي تفرز الإنسولين وعلي أعداد قليلة من **خلايا ألفا (α cells) التي تفـــرز الجلوكاجون** والقليل من **خلايا D (D cells) التي تفرز هرمون الجاسترين .**

والإنسولين مركب بروتيني وزنه الجزيئي ٦٠٠٠ يحتــوي علـــي سلســـلة A مكونة من ٢١ حمض أميني وسلسلة B مكونـــة مـــن ٣٠ حمـــض أمينـــي وتـــرتبط السلسلتان معا بروابط ثنائية الكبريتيد disulphide bonds ونوضح فيمـــا يلـــي تتـــابع الأحماض الأمينية لجزيئ إنسولين الماشية نقل عن (Sunger) .



والإنسولين مركب إشتقاقي Derivative من عديد ببتيد أكبر مكون من سلســـلة مفـــردة مكونة من ٨٤ حمض أميني يعرف بطليع الإنسولين (Pro-insulin) الذي وجـــد أولا أثناء الدراسات التي أجريت علي خلايا النسيج السرطاني فـــي الجـــزر البنكرياســـية . ويوضح الشكل التالي تتابع الأحماض الأمينية في جزئ طليع الإنسولين أثناء تحويلـــه إلي إنسولين بعد إستبعاد الجزء من تتابع الأحماض الأمينية المظلل وهو الجـــزء مـــن السلسلة B بدءا من الحمض الأميني رقم ٣١ حتي نهايته عند الحمض الأميني رقم ٦٣



ويعمل الإنزيم المشابه للتربسين Trypsin – like enzyme الموجـود فـي البنكريـاس علي شق السلسلة المحتوية علي ٣٣ حمض أميني ليعطي الهرمون النشـط . ولطليـع الإنسولين نشاط بيولوجي منخفض ولكنه يتفاعل مثل الإنسولين في تحاليـل المناعـة الإشعاعية Radioimmunoassays ويوجد في الدم بكميات قليلة جدا. وعلي الرغم مـن إختلاف تتابع الأحماض الأمينية بإختلاف الإنسولينات في أجناس الحيوانات المختلفة . فإن إنسولين الخنازير والثيران ـ من حسن الحظ ـ يكونان أكثر تشـابها بـالهرمون الآدمي . وعلي الرغم من أن الأشخاص الذين يعالجون بهذه الأنواع من الإنسـولينات يكونون كميات محسوسة من الأجسام المضادة ويظهرون قليل جدا بـل يكـاد ينعـدم عندهم أي تفاعلات مضادة ضارة بالنسبة لهذه الإنسولينات .

ولقد أمكن تخليق الإنسولين الآدمي بإستخدام البيولوجيا الجزيئية بنقل جـين الإنسولين الأدمي إلي بعض الكائنات الحية الدقيقـة التـي تقـوم بـالتخليق الحيـوي للإنسولين الآدمي . وقد تحتوي الإنسولينات الطبيعية التي تم عزلها علي عنصر الزنك لذا غالبا ما يضاف هذا العنصر عمدا إلي الإنسولين المحضر ليزيد من عـدم ذوبـان الهرمون ربما لأنه يسبب تجمع aggregation الجزيئات . ويتم تمثيل الإنسولين سريعا في الكبد حيث تبلغ فترة نصف العمر ٥ دقائق .

ويمكن شق الروابط S – S بـ Glutathione Insulin Transhydrogenase (GIT) وهو إنزيم موجود في الكبد وربما في الأنيبيات الكلوية أيضا .

ويخزن الإنسولين علي صورة حبيبات غير ذائبة نسـبيا ربمـا مـع الزنـك والبروتينات في خلايا جزر لانجرهانز . وتهاجر هذه الحبيبات ـ علي ما يبـدو إلـي سطح خلايا الغشاء البلازمي عند إفراز الإنسولين .

والإنسولين بروتين حمضي يتلف بإنزيمات القناة الهضمية يتحتم إعطاؤه حقنـا تحت الجلد في الغالب . . وينتشر الإنسولين بحرية من مكان الحقن . وتسـتمر فتـرة فاعليته مدة ٦ : ١٢ ساعة . لذا يلزم إجراء الحقن من ٢ : ٣ مرات يوميـا . ويمكـن التغلب علي هذا العيب ـ إلي حد ما ـ بإتحـاده Combine مـع البروتـامين (وهـو البروتين الأساسي للحيوانات المنوية للسمك) أو بإضافة الزنك تحت ظـروف جيـدة التنظيم حتي يتكون مركب من الإنسولين والزنك بطئ الذوبان وبذا يمكن إطالة فتـرة

فاعلية الإنسولين بدرجة كافية حتي يصبح الحقن مرة واحدة فقط قادرا علي حفظ سكر الدم في الحدود الطبيعية طوال اليوم .

ويتم إفراز الإنسولين كإستجابة لزيادة تركيز سكر الدم ــ علي ما يبدو ــ علي مرحلتين : مرحلة بداية الإرتفاع السريع التي تصل إلي الحد الأعلي خلال ١ : ٢ دقيقة . ثم مرحلة الإنخفاض يتبعها إرتفاع بطيء يستمر لمدد طويلة . ويسرع إستجابة الإنسولين إلي الجلوكوز عند الحقن بهرمون النمو . و تزيد التركيزات العالية من الجلوكوز علي ما يبدو من تركيز الـ ATP الذي قد يتحول بواسطة إنزيم الـ Adenyl cyclase إلي الـ AMP الحلقي (Cyclic 3', 5' – AMP). وقد تنبه هرمونات الجلوكاجون والـ ACTH وهرمون النمو ومنبهات β adrenergic stimuli إفراز الإنسولين بتأثيراتها علي إنزيم الـ Adenyl cyclase ويتحول الـ cAMP طبيعيا إلي 5'AMP . بواسطة إنزيم Phosphodiestrase الذي يمكن تثبيطة بالكفايين Caffeine . فإذا تم تثبيط تحول الـ cAMP إلي 5'AMP يزيد إفراز الإنسولين المنبه بالجلوكوز

ولقد تم رصد إختلافات في تنبيه إفراز الإنسولين بين أجناس الحيوانات . فيعتبر كل من حمض Acetoacetic acid وحمض β – hydroxybutyric acid منبهات قوية لإفراز الإنسولين في الكلاب علي خلاف الإنسان ويتوقف هذا التأثير علي الحد من إرتفاع الكيتونات Ketosis في الحيوانات التي تعتمد في تغذيتها علي علائق منخفضة الكربوهيدرات . وتنبه الأحماض الدهنية ذات السلسلة القصيرة مثل حمض البيوتيريك butyric acid من إفراز الإنسولين في الحيوانات المجترة وقد تكون أكثر فاعلية من الجلوكوز . وفي الإنسان يزيد إعطاء الأحماض الأمينية عن طريق الفم أو حقنها في الوريد من إفراز الإنسولين ولتناول النشا والبروتين بكميات غير متكافئة تأثير أكثر فاعلية في زيادة إنسولين البلازما أكثر من تناول أي منهما علي حده .

ويعمل الأدرينالين علي تثبيط المرحلة الأولي من إفراز الإنسولين التي يتم تنبيهها بزيادة مستوي الجلوكوز نتيجة لإحتمال إنخفاض تكوين الـ cAMP . وحيث أن إعطاء الجلوكوز عن طريق الفم يكون غير مؤثر علي إرتفاع مستوي إنسولين الدم لذا يبدو أن لتأثير هرمون السكرتين الموضعي تأثير مبطل للتأثير المثبط لهرمون

الأدرينالين.ولجلوكاجون البنكرياس أيضا تأثيرات منبهة قوية لإفراز الإنسولين الــذي يعمل دون شك من خلال الـــ cAMP ولا يتأثر فعله بالأدرينالين. وعليه فقد يكـــون ذو أهمية فقط عندما يتم تثبيط أي منبه قوي لرفع جلوكوز الدم بواسطة الأدرينالين .

وقد يتم إفراز الإنسولين بواسطة مركبات الــ sulphonylurease الـــذي يوجـــد في بعض العقاقير التي تستعمل عن طريق الفم في علاج الإصابة المتوسطة بمـــرض البول السكري في المرضي البدناء المسنين وبينما يكون لها قيمة بسيطة فـــي عـــلاج المرضي صغار السن الذين يعانون من نقص الإنسولين أو فشل خلايا بيتا .

ويرتبط الإنسولين إلي حد كبير بجزء الجلوبيولين لبروتينات البلازما كما يؤخذ من الدم بواسطة الكبد والكلي والأنسجة العضلية أساسا حيث يتم تركيزه فيها في مـــادة الميكروسوم للسيتوبلازم . ويتم تحطيم الإنسولين في الأنسجة بواسطة الإنزيم المحلـــل للبروتينات Proteolytic enzyme الغير ثابت بالحرارة والذي يوجد بوفرة فـــي الكبـــد والكلي . ويعمل إنزيم الإنسيولينيز insukinase أوGlutathion insulin transhydrogenase علي شق الإنسيولين إلي السلسلة A و B .

ويسبب حقن الأصحاء بالإنسولين القابل للذوبان إنخفاض سريع في سكر الـــدم مع ظهور أعراض الإنخفاض الحاد في سكر الدم hypoglycaemia إذا وصـــل هـــذا الإنخفاض إلي أقل من ٤٠ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر ويصبح الشخص خائف Apprehensive قابل للإثارة Irritable ومرتعش Tremulous ويجد صعوبة في التركيز ويصاب فـــي الغالب بالصداع مع الشعور بالجوع وتصبب العرق . وقد يشعر بـــالحر أو البـــرودة علي التوالي . وطالما أن التمثيل الغذائي للمخ يعتمد علي الإمداد بالسكر فـــإن نقـــص السكر يسبب إصابه المرء بخلط الأمور Confusion والتشنج Convululsions وفقدان الشعور Loss of consciousness ثم الموت . وبالإضافة إلي ذلك يحدث الكثير مـــن التغير في رسم المخ الكهربي Electro – encephalogram لا مَجال هنا للخوض فـــي بيانه لخروج ذلك عن سياق الموضوع الذي نعني به الآن .

ويمكن علاج نقـــص الســـكر hypoglycaemia بســـرعة بإعطـــاء الســـكر أو الجلوكوز بالفم أو بحقن الجلوكوز في الوريد أو بحقن الأدرينالين تحت الجلـــد حيـــث يعتبر الأدرينالين فعالا في حالة وجود كميات كافية من الجليكوجين في مخازن الجســـم

فقط . ويرجع العديد من أعراض نقص السكر في الدم نتيجة لإفراز الأدرينـــالين مـــن نخاع غدة فوق الكلية كإستجابة لإنخفاض مستوي جلوكوز الدم أكثر من كونها نتيجـــة للنقص الشديد في السكر نفسه . وقد يحقن الإنســـولين فـــي عـــلاج مـــرض إزدواج الشخصية Schizophrenia . وقد يتم هذا الحقن بجرعات عالية تكفي لإنتاج غيبوبة Coma طويلة غير أنه من غير المعروف كيف يؤدي ذلك إلي نتائج طبية لهؤلاء المرضي .

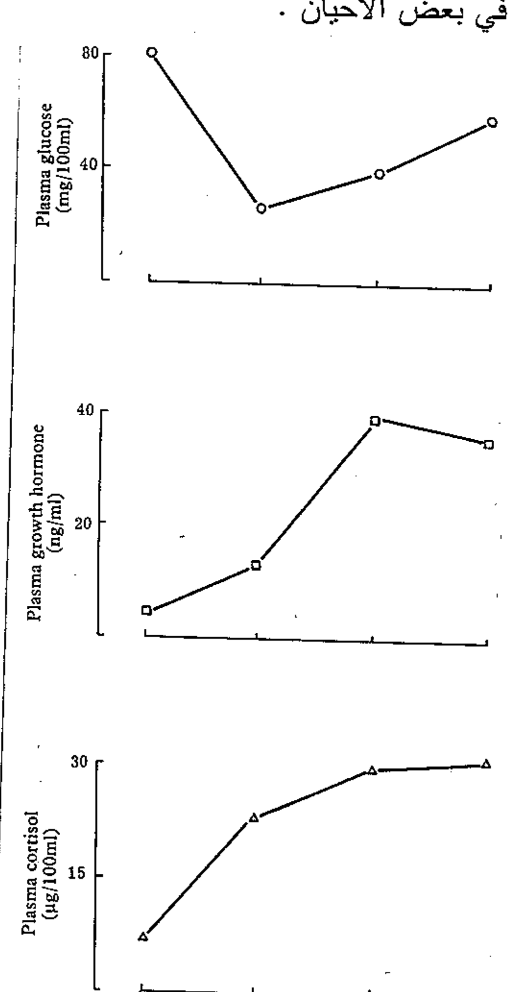
وكثيرا ما يحدث بعض الأورام نشطة الإفـــراز Actively secreting tumours الذي قد يصطلح علي تسميته بالورم الغدي Adenoma لجـــزر لانجرهـــانز أو يزيـــد نشاط الخلايا في الغدة الطبيعية وبذلك يزداد إفرازها للإنسيولين Hyperinsulinism مما يؤدي إلي ظهور أعراض نقص السكر في الدم التي تم وصفها آنفا .

كان يعتبر لوقت طويل أن خفض سكر الدم من تأثيرات الإنسولين الأساســـية . بإفتراض أن الإنسولين يسهل مرور الجلوكوز من خلال أغشية الخلايا . غير أنه لـــم تتمكن هذه النظرية من تقديم شرح كامل لكل تأثيرات الهرمون . فخلايا الكبـــد منفـــذة بحرية للجلوكوز . غير أن الإنسولين يؤثر علي قابليتها لأخذ أو إفراز الجلوكوز عـــن طريق تنشيط أو تثبيط العديد من الإنزيمات المشاركة في تمثيل الكربوهيـــدرات فـــي خلايا الكبد . ولا تعتمد كثير من الأنشطة التمثيلية للإنسولن بشكل واضح علي تمثيـــل الجلوكوز ومن هذه الأنشطة وقف إفراز الأحماض الدهنية من الأنسجة الدهنية وزيادة تخليق البروتين . ومن هذه الوجهة فإنه من الصعب إيجاد نظرية واحدة لشرح كل هذه التأثيرات المتباينة . غير أنه يمكن شرح بعض هذه التأثيرات علي أنها نتيجة لخفـــض تركيز الـــ cAMP في الأنسجة الحساسة للإنسولين مثل الكبد . ويلـــزم الـــ cAMP في فسفرة وبالتالي تنشيط إنزيم الجليكوجين فوســـفوريليز Glycogen phosphorylase فإذا إنخفض تركيز الـــ cAMP ينخفض تحليل الجليكوجين Glycogenolysis وتـــزداد كميته في الخلية . ويزيد كل من الأدرينالين والجلوكاجون من تركيز الـــ cAMP فـــي الأنسجة . ويضاد الإنسولين هذا التأثير ربما عن طريق تدخله في تنبيه الجلوكـــاجون والإدرينـــالين لإنـــزيم الـــ Adenyl cyclase أو عـــن طريـــق تنشـــيط إنـــزيم Phosphodoestrase الذي يحطم الـــ cAMP . ومما يدعم هذه النظرية ما لوحظ من إمكانية الإنسولين المرتبط بعديد البلمرة insulin linked to polymers مـــن تخفـــيض

سكر الدم بالرغم من كونه لا يستطيع الدخول إلي الخلية وهو علي هذه الصورة حيث يوجد إنزيم الـ Adenyl cyclase في غشاء الخلية ويمكن للمواد التي يمكن أن تتدخل مع نشاطه قادرة علي هذا الفعل دون الدخول فعلا إلي داخل الخلية .

مضادات الإنسولين Insulin antagonists :

ترتبط التغيرات الحادثة في تركيز إنسولين البلازما إرتباطا وثيقا بالتغيرات الحادثة في تركيز بعض الهرمونات الأخري . ويضاد تأثير الإنسولين بالعديد من الهرمونات التي تشمل الكورتيزول والأدرينالين والثيروكسين في بعض الأحيان .



وتوضح الرسومات البيانية المقابلة إستجابة جلوكوز الدم ومحتوي البلازما من هرمون النمو والكورتيزول والجلوكاجون بعد حقن الإنسولين في الوريد في الأصحاء :

ولا يمكن إعطاء شرح لهذه الإستجابات علي المستوي الجزيئي Molecular level حتي الآن ولكن يكون هذا التضاد مع الإنسولين في صالح عمليات الهدم Catabolism بينما يزيد الإنسولين من العمليات البنائية Anabolism ونورد فيما يلي بعض مظاهر هذا التضاد :

١) يعتبر هرمون النمو أهم الهرمونات المضادة للإنسولين ويعتبر مسببا لمرض البول السكري في البالغين كما أنه يصعب إحتمال الجلوكوز Impaired glucose tolerance ونقص في الإستجابة للإنسولين .

٢) ويضاد لاكتوجين البلاسينتا Placental lactogen ـــ الذي يوجد في البلازما أثناء الحمل في الإنسان ـــ الإنسولين مثل هرمون النمو ويناسب هذا التـأثير زيـادة الحاجة للبروتينات التي تعتبر من سمات للحمل الطبيعي .

٣) يؤدي إستئصال غدة الأدرينال Adrenalectomy إلي تخفيـف أعـراض نقـص الإنسولين التجريبي في الحيوانات ويؤدي الحقن بالكورتيزول إلي تفاقم أعـراض مرض البول السكري . ويؤدي الحقن بالكورتيزول في الأصحاء إلـي خفـض إحتمال السكر علي الرغم من أنه ينبه إفراز الإنسولين . لذا يبدو أن الكورتيزول يضاد فعل الإنسولين . ويمكن أن يحدث ذلك عن طريق تثبيط فسفرة الجلوكـوز وبالتالي يخفض من الإستفادة منه فـي العضـلات والنسـيج الـدهني . ويـؤثر الكورتيزول أيضا علي التمثيل الغذائي للكربوهيـدرات بطـرق عـدة لا تـرتبط إرتباطا مباشرا بالإنسولين .

٤) تكون تأثيرات هرمونات الدرقية المضادة للإنسولين واضحة عند زيادة تركيزها .

٥) يبطل الأدرينالين إفراز الإنسولين ويشجع في نفس الوقت تخليق الجليكوجين .

٢) الجلوكاجـــون Glucagon :

لقد تم إكتشاف الجلوكاجون كشوائب في تحضيرات الإنسولين . وهـو عبـارة عن مركب عديد الببتيد مكون من ٢٩ حمض أميني أمكن تخليقه . وكإسـتجابة لـنقص جلوكوز الدم تفرز خلايا الفا لجزر لانجرهانز في البنكرياس هرمون الجلوكاجون الذي يسبب تحليل سريع للجليكوجين في الكبد .وعليه يمكن إعتبار الجلوكاجون جزء من خط الدفاع الأول ضد نقص جلوكوز الدم . ويضاعف حقـن ١ ملليـجم مـن تحضـيرات الجلوكاجون النقية في الوريد تركيز جلوكوز الدم خلال دقائق قليلـة . وتعـود نسـبة السكر في الدم إلي مستواه الطبيعي خلال حوالي ٩٠ دقيقة . وقد يكون الإرتفاع أعلـي وأطول مدة في مرضي البول السكري . وكما هو متوقع يصبح كل من الإرتفاع وطول المدة أقل وضوحا في بعض حالات الصيام الذي يكـون فيـه مخـزون الجلوكـاجون منخفضا . وتدعم كل هذه الملاحظات وجهة النظر في تضاد الجلوكـاجون لإنخفـاض مستوي سكر الدم . غير أنه من الملاحظ أنه في الإنسان يسبب إعطاء الجلوكوز عـن

طريق الفم زيادة في الإفراز الداخلي للجلوكاجون . والإحتمال بعيد في أن يكـون لـه تأثير علي زيادة جلوكوز الدم . وقد يزيد الجلوكاجون الإنتاج الكلي للـ cAMP وينبـه ذلك إنزيم فوسفوريليز الكبد الذي يحفز أول خطوة في عمليـة تحليـل الجليكـوجين . ويعمل الجلوكاجون بالتعاون مع الـ cAMP علي زيادة كبيرة في فسـفرة هسـتونات معينة في أنوية خلايا الكبد . ويثبط هذا التفاعل التـأثيرات القمعيـة repressive effects التي تحدثها الهستونات طبيعيا علي الـ DNA ويسمح ببدء سلسلة متتابعة من الأحداث تؤدي إلي تخليق الإنزيمات المشتركة في عملية تكوين جلوكوزي جديد من اللانشـويات Gluconeogenesis في الكبد . وقد يتم إبطاء تتابع هذه الأحداث كنتيجة ثانوية لإنتـاج الجلوكوز من تحليل الجليكوجين Glycogenolysis ولهرمون الجلوكاجون تأثير آخـر وهو تنبيه إنتاج الإنسولين . ويكون هذا التنبيه ذو طبيعة معقدة . حيـث تنـتج القنـاة الهضمية جلوكاجون (الجلوكاجون الداخلي Entroglucagon) الذي يجهـز الأنسـجة لتدفق Influx الجلوكوز من الأمعاء نتيجـة لتنبيـه الإنسـولين . ويتفاعـل كـل مـن الجلوكاجون الداخلي وجلوكاجون البنكرياس في تفاعلات المناعة الإشعاعية مما يجعـل من الصعب تفسير نتائج القياسات الهرمونية في بلازما الدم .

الأدرينالـــين Adrenalin :

ينبه الأدرينالين شأنه في ذلك شأن الجلوكاجون إفراز الجلوكوز مـن مخـازن الجسم نتيجة تنشيط الإنزيمات المحللة للجليكوجين Glycogenolytic enzymes وبـذا يمكن إعتباره كهرمون آخر في خط الدفاع الأول ضد نقص السكر في الـدم . ويـتم تنبيه عملية التكوين الجلوكوزي الجديد من اللانشويات Gluconeogenesis تحت تـأثير الإدرينالين علي تنبيه تكوين الإنزيمات المشتركة وعلي إتاحـة المـواد الداخلـة فـي التفاعل . ويتم تثبيط إفراز الإنسولين ويزيد الإنخفاض الشديد في سكر الدم بشكل كبير من إفراز الأدرينالين . وهناك بعض الشك عن الأهمية الفسيولوجية لهـذه التـأثيرات التي يقوم بها الأدرينالين في تنظيم مستوي سكر الدم من جهة وجوده طبيعيا بتركيزات منخفضة في الدم . غير أنه من المقترح أن إفراز الأدرينالين من نهايـات الأعصـاب

المثيرة للأدرينالين Adrenergic nerve endings للمستقبلات المجاورة يمكـن أن يـوفر كميات كافية من الهرمون تستطيع أن تلعب دور هام في الثبات الذاتي لسكر الدم .

٤) هرمون النـــــمو Growth hormone :

لقد أدت ملاحظات كل من Houssay في الأرجنتين عام ١٩٢٤ و Young في لندن عام ١٩٦٢ إلي إكتشاف هرمون النمو في مستخلصات الغدة النخامية التي تسـبب إضمحلال خلايا جزر لانجرهانز والإصابة بمرض البول السكري عنـد حقنهـا فـي الكلاب لمدد طويلة . كما تسوء حالة المرضي بالبول السكري عند حقـنهم بهرمـون النمو الآدمي علي الرغم من إظهار قليل من المرضي زيادة في محتوي البلازما مـن هرمون النمو . وعليه فيمكن إعتبار الإنتاج الكلي من هرمون النمو عامل في بعـض مرضي البول السكري علي الأقل . ويحتاج الكلاب المصابون بمرض البول السـكري الناتج من طول مدة الحقن بهرمون النمو كميات كبيرة من الإنسولين للمحافظـة علـي سكر الدم عند الحدود الطبيعية أكثر من الحيوانات المصابة بمرض البـول السـكري الناتج عن إستئصال البنكرياس . ولا يعرف حتي الآن سبب ذلك . ويعتقد Young أن هرمون النمو يشجع إفراز الإنسولين ويمنع في نفس الوقت أو يقلـل الفعـل الطبيعـي للإنسولين في تشجيع الإستفادة من الجلوكوز . وتبعا لتلك النظرة فإن هرمـون النمـو يسبب الإصابة بمرض البول السكري ويحافظ علي النمو طبقا للحد الذي يجعل هنـاك زيادة من الإنسولين المتاح من البنكرياس . وتزداد الحساسية للإنسولين بعد إستئصـال الغدة النخامية Hypophysectomy في حيوانات التجارب . ويتم علاج ذلـك بـالحقن بهرمون النمو . ولوحظ كمية كبيرة من الإنسولين في بلازما المرضي الذين يعـانون من زيادة في إنتاج هرمون النمو . وتؤدي الإصابة بإنخفاض سكر الدم لتشجيع إفـراز هرمون النمو . ويوجد علي الأقل دور لهرمون النمو وهو زيادة سكر الدم عند إعطائه لمدة قصيرة . وتستخدم العضلات الجلوكوز أثناء المجهود حتي ولو كان هناك نقـص في الإنسولين . ويميل هرمون النمو بمنع هذا عن طريق إمداد مصدر آخر للطاقة في صورة أحماض دهنية حرة من ثلاثي الجلسريدات في النسيج الدهني . ويبدو أن هـذا التأثير يوفر إستخدام الأحماض الأمينية لتكوين الجلوكوز من غير النشويات . وتبقـي

هذه الأحماض الأمينية وحدات أساسية تستخدم في النمو وتعويض الأنســجة . وعليــه يساعد هرمون النمو علي تمثيل البروتينات .

٥) الكورتيـــــــزول Cortisol :

كان من الشائع ــ عند بداية دراسة هرمونات قشرة غدة فوق الكلية ــ تقسيمها إلي مجموعتين رئيسيتين : وهي مجموعة الــ *Glucocorticoids* ذات الدور في تمثيل الكربوهيدرات ومجموعة الــ *Miniralocorticoids* ذات الدور في تمثيل الأمــلاح . وحيث أنه أصبح من الثابت الآن أن أكثر الإستيرويدات التي يتم إفرازها مــن قشــرة غدة فوق الكلية الآدمية هو من الناحية العملية هرمون الكورتيزول حيث يعتبــر أكثــر الإستيرويدات فعالية في تمثيل الكربوهيدرات فإننا سوف نشير إلي الكورتيزول أكثــر من الإشارة إلي الجلوكوكورتيكويدات عند مناقشة تأثير قشرة غدة فوق الكليــة علــي تمثيل الكربوهيدرات . أما الكورتيزون ــ وهو عبارة عن مشــتق مــن الكــورتيزول يحتوي علي مجموعة كيتونية عند ذرة الكربون ١١ (11- oxoderivative of cortisol) ــ فإنه يفرز بكميات قليلة ويصبح فعالا بعد إختزاله إلي كورتيزول . وللألدوستيرون تأثير بسيط علي تمثيل الكربوهيدرات . ولكن يكون تأثيره أساسا علي تمثيل الأملاح . ولكثير من مشابهات الكورتيزول التخليقية مثل مركبات الــ Prednisolone أو الــ Dexamethasone تطبيقات علاجية كثيرة وتأثيرات فعالة علي تمثيل الكربوهيــدرات . وينحصر تأثير الكرتيزول عامة علي التفاعلات الهادمة (Catabolic) . فعند إرتفــاع مستوي الكورتيزول أعلي من المستوي الطبيعي ينخفض تخليق البروتينات وبذا تتــاح كميات متساوية من الأحماض الأمينية في الكبد للتكوين الجلوكوزي من مــواد غيــر كربوهيدراتيــة Gluconeogenesis . بالإضــافة إلــي زيــادة نشــاط إنــزيم الــ Phosphpenolpyruvate carboxykinase . ويزيد نشاط إنزيم Glycogen synthetase نتيجة لزيادة الكميات المفرزة من الإنسولين كإستجابة لإرتفاع نســبة الســكر . ولا تعمل الهرمونات المختلفة التي تلعب دورا في الثبات الذاتي للجلوكوز بطريقة مســتقلة بعضها عن البعض الآخر . بل أنها تعمل بطريقة مجتمعة .

من كل هذا يمكن إستنتاج أن تأثير الكورتيزول علـــي تمثيـــل الكربوهيـــدرات ينحصر في الإبقاء علي تخليق الجلوكوز من مواد غير كربوهيدراتية عن طريق توفير إمداد الأحماض الأمينية وتكوين الإنزيمات حسب الحاجة . لذا يمكن إعتباره إلي حـــد ما الخط الثاني البطيئ للدفاع ضد إنخفاض مستوي السكر في الدم . كما يمكن إعتبـــار الكورتيزول أيضا هرمون يسهل فعل هرمون الجلوكاجون والأدرينالين وهرمون النمو عن طريق تثبيط إستخدام الجلوكوز الطرفي كما يشارك في تحليل الـــدهون Lipolysis في الأنسجة الدهنية .

٦) هرمونات الدرقية Thyroxine and Triiodothyronine :

تزيد هرمونات الدرقية من عمليـــات تكـــوين الجلوكـــوز مـــن مـــواد غيـــر كربوهيدراتية Gluconeogenesis كما تزيد من تحليل الجليكـــوجين Glycogenolysis وإنتاج الأحماض الأمينية من البروتينات وبذا تعمل علي زيادة مستوي سكر الدم . هذا بالإضافة إلي أنها تنبه إفراز الإنسولين مما ينجم عنه زيادة أخـــذ الأنســـجة الطرفيـــة للجلوكوز وزيادة في تخليق الليبيدات . وعليه ونتيجة لكل هذا يكون لهرمونات الدرقية تأثير بسيط علي تركيز سكر الدم . ويحدث إضطراب ملحوظ في تمثيل الكربوهيدرات عند إستئصال الغدة الدرقية أوزيادة إفراز الغدة الدرقية والذي يؤدي فرط نشاطها إلـــي تفاقم مرض البول السكري

البول السكري Glycosurea

عندما يعطي البول إختبارا موجبا للســـكر المختـــزل Reducing sugar مـــع محلول بندكت Benedict's reagent فإن السكر المختزل الموجود يكون هو الجلوكوز بصفة مؤكدة . وتسمي هذه الحالة البـــول الســـكري (Glycosurea) . وإذا إشـــتملت الطريقة علي إنزيم الجلوكوز أكسيديز Glucose oxidase كما في طريقـــة Clinistix الشائعة وأعطت نتائج إيجابية فإن السكر يكون بالتأكيد سكر الجلوكوز . غير أنه فـــي بعض الأحيان قد يوجد في البول سكريات مختزلة أخري غير الجلوكوز . فكثيرا مـــا يوجد اللاكتوز في بول الحوامل أو المرضع من السيدات . كما سجلت حالات من الـــ

Galactosuria في بول الأطفال الرضع الذين يتغذون علي الرضاعة الطبيعيـة . وقد يظهر الجلاكتوز والفراكتوز (Laevulose) في البول أثناء إختبارات وظـائف الكبد الذي يستخدم فيها هذه السكريات . وقد يوجد إحداها بطريقة دائمة في بول الأشـخاص المصابون بخلل خلقي Congenital anomalies في تمثيل الكربوهيدرات . وقد تظهـر البنتوزات في البول بعد التغذية علي كميات كبيرة من بعض الفواكـه . كمـا لـوحظ ظهور البنتوزات في البول (Pentosuria) بشكل شائع كخطأ خلقي في التمثيل الغذائي الشاذ الموجود في الجنس اليهودي .

وعلي الرغم من إختلاف تركيز سكر الدم في الأشـخاص الأصـحاء حيـث يتراوح ما بين ٦٠ : ١٥٠ ملليجم / ملليلتر فإنه يوجد كميات قليلة جـدا مـن المـواد المختزلة في البول وتظهر إختبارات البول السكري نتائج سالبة . ويمكن تفسـير ذلـك بأن السكر حر في الترشيح من الدم خلال الكريات البولية Glomeruli حيث يمر فيها ويعاد إمتصاصه كلية من البول المرشح أثناء مروره في الأنيبيات الكلويـة . غيـر أن قدرة هذه الأنيبيات علي إعادة إمتصاص الجلوكوز محـدودة . فعنـد زيـادة تركيـز الجلوكوز في الدم إلي أعلي من ١٦٠ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر وهي أعلـي مـن قـدرة الأنيبيات الكلوية علي إعادة الإمتصاص يظهر السكر في البول ويصبح البول سـكري Glycosuria . وتختلف القدرة علي إعادة الجلوكوز من خلال الأنيبيات الكلوية بعـض الشيء من شخص إلي آخر . وتكون القدرة علي إعادة إمتصاص الجلوكوز أقـل مـن الطبيعي في بعض الأفراد وتسمي هذه الحالة البول السكري الكلوي Renal glycosuria وقد يظهر البول السكري أثناء الحمل نتيجة لحدوث إنخفاض وقتي في أقصي قدرة علي إعـادة إمتصاص الجلوكوز من خلال الأنيبيات الكلوية .

ويتأثر تركيز السكر في الدم عموما بمعدل دخول السكر إلي الدم مـن خـلال القناة الهضمية ومعدل إزالة السكر من الدم بواسطة الكبد . وقد يمتص الجلوكوز مـن الأمعاء إلي الدم بمعدل أعلي من إمكانية الكبد والعضلات من تحويله إلي جليكـوجين كما هو الحال عند الإزالة الجراحية لجزء كبير من المعدة . وبذا قد تحدث زيادة مؤقتة في جلوكوز الدم Temporary hyperglycaemia مع ظهوره في البـول Glycosuria . وتحدث نفس الظاهرة عند إنخفاض معدل تناول الكربوهيدرات عند إتباع نظام تحديد الغذاء

وقد تصاحب حالات الإنفعال العصبي والإجهاد العقلي أو الذهني زيادة حادة عابرة لجلوكوز الدم مع ظهوره في البول نتيجة التنبيه السمبثاوي لنخاع غدة فوق الكلية مما يؤدي إلي زيادة إفراز الأدرينالين الذي يعمل علي زيادة سكر الدم عن طريق تشجيع إنحلال الجليكوجين .

ويمكن إحداث البول السكري تجريبيا في الحيوانات بإستخدام بعض المواد مثل الألوكسان Alloxan الإستربتوزوتوسين Streptozotocin والفلوروزين Phlorizin

الألوكسان Alloxan : وهو أحد مشتقات الـ Ureide أي من مشتقات البريميدين Pyrimidine derivative ورمزه الكيميائي :

alloxan

ويسبب عند إعطائه للحيوانات بالحقن تغيرات تنكرزية Necrotic changes في جزر لانجرهانز وظهور أعراض تشبه أعراض مرض البول السكري Diabetes mellitus ويؤدي Dehydroascorbic acid إلي إحداث مرض البول السكري بنفس النمط .

الفلوروزين Phlorizin : يسبب ظهور البول السكري Glycosuria عند إعطائه عن طريق الفم أو بالحقن في الحيوانات والإنسان . . ولا يعطي مظاهر إرتفاع جلوكوز الدم Hyperglycaemia ولكن طالما أنه يثبط إنزيم الفوسفوريليز فإنه قد يعمل عن طريق تخفيض قابلية خلايا الأنيبيبات الكلوية لإعادة إمتصاص الجلوكوز من راشح الكريات الكلوية . وينخفض مستوي سكر الدم بعد إعطاء الفلوروزين نتيجة لإستمرار إخراج الجلوكوز في البول . وبالتالي تصبح مخازن الكربوهيدرات في الجسم مستنفذة. ويحاول الحيوان الصائم المعامل بالفلوروزين الحفاظ علي مستوي سكر الدم بتحويل الأحماض الأمينية المانعة لتكوين الأجسام الكيتونية Antiketogenic amino acids أو

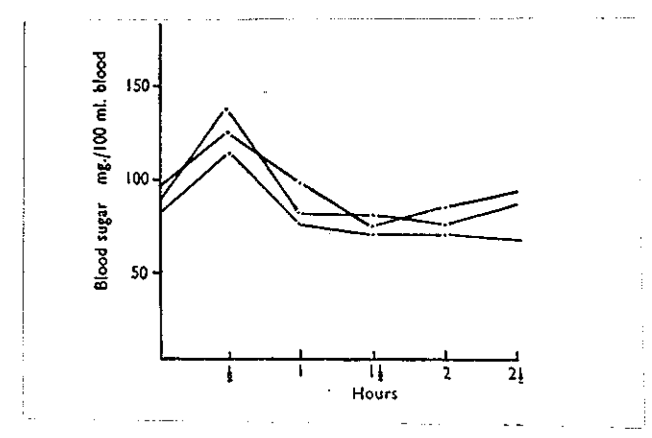
الأحماض المولدة للسكر Glucogenic amino acids مثل الجليسين والألانين والسيرين وحمض الأسبارتيك وحمض الجلوتاميك والفالين والهستيدين والأرجنـين والبـرولين والهيدروكسي برولين والثيرونين والتريبتوفان والمثيونين والسيستين . وتكون كل هذه الأحماض أحماض كيتونية عند نزع مجموعة الأمين ومنها يتكون الجليكـوجين عنـد الضرورة . ويمكن الحصول علي دليل لشدة هذه الحالة بقيـاس نسـبة الجلوكـوز أو الدكتروز إلي النيتروجين G / N or D / N المفرز في البول . فبينما تكون مخـازن الكربوهيدرات لا زالت متاحة يكون كمية السكر بالنسبة للنيتروجين عالية ولكن عندما تقل مخازن الكربوهيدرات ويبدأ إستخدام بروتينات الأنسـجة يميـل الجلوكـوز إلـي الإنخفاض بينما يرتفع النيتروجين . وتنخفض النسبة حتي تصل إلي قيمة ٣,٦٥ التـي تدل علي أن بروتين الأنسجة فقط هو الذي يستخدم في تكوين الجلوكوز . وعند تغذيـة هذه الحيوانات علي البروتين تتحول الأحماض الأمينية المولدة للكيتونات إلي جلوكـوز يتم إخراجه مرة أخري في البول . وعليه يمكن الحصول علي معلومات عن إمكانيـة تحول بروتين أو حمض أميني معين إلي جلوكوز عن طريق دراسـة تـأثيره علـي النسبة D / N في الحيوانات المعاملة بالفلوريزين . فالحمض الأمينـي الـذي يسـبب زيادة في هذه النسبة يكون بالقطع من الأحماض الغير مولدة للكيتونات .

إختبار إحتمال الجلوكوز : التقنية والشرح
The Glucose Tolerance Test : Technique and Interpretation

كان الجلوكوز يقاس في الماضي في كل من الدم والبلازما عن طريق قابليته لإختزال أملاح النحاس Cupric والحديد Ferric . وحيث أن الدم يحتوي علي مواد مختزلة أخري غير الجلوكوز لذا إستحدثت طريقة جديدة منخفضة التكاليف يستخدم فيها إنزيم الجلوكوز أكسيديز Glucose Oxidase الذي يحفز تحول الجلوكوز إلي حمض الجلوكونيك طبقا للمعادلة التالية :

$$Glucose + H_2O + O_2 \rightarrow gluconic\ acid + H_2O_2$$

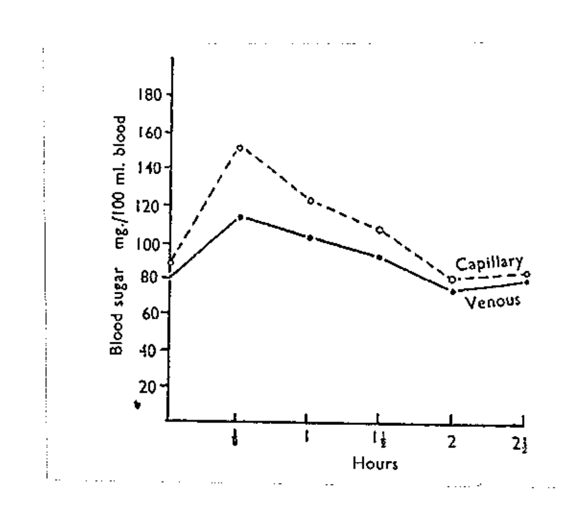
ويستخدم إنزيم البيروكسيديز Peroxidase لتحليل الـ H_2O_2 في وجود مستقبل للأكسوجين Oxygen acceptor يصبح ملونا عند أكسدته . وبينما تعطي الطرق القديمة قيم لمستوي سكر الدم أو المواد المختزلة الكلية الصائم تتراوح ما بين ٧٠ : ١٢٠ مللجم / ١٠٠ ملليلتر دم فإن مدي السكر الصائم الذي يتم تقديره بطريقة الجلوكوز أكسيديز يتراوح ما بين ٦٠ : ١٢٠ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر . وتوجد تركيزات منخفضة من الجلوكوز في الدم الكلي أكثر منه في البلازما عند إستخدام الطرق الحديثة . فإذا إستعمل الدم أو البلازما في تقديرات سكر الدم فإنه عادة ما يضاف فلوريد الصوديوم Sodium floride لإيقاف تحليل السكر glycolysis ويرتفع سكر الدم بعد تناول وجبة تحتوي علي الكربوهيدرات كما يتضح من الرسم البياني التالي . الذي يبين منحني سكر الدم لثلاثة أشخاص طبيعيين بعد تناول ٥٠ جم من الجلوكوز (إختبار إحتمال السكر) :



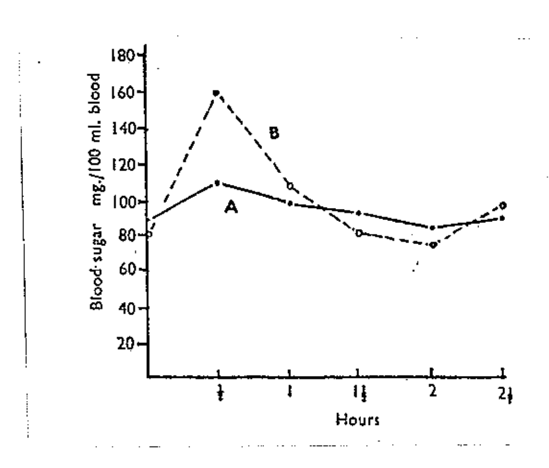
ويعرف إحتمال الجلوكوز Glucose tolerance علي أنه قدرة الجسم علـــي التعامــل مــع الجلوكوز المتناول الذي يمكن تعيينة عن طريق إختبار إحتمال السكر Glucose tolerance test تؤخذ عينة من الدم بعد صيام ٨ ساعات علي الأقل من الوريد عــن طريــق وخــز الإصبع Finger stab لتقدير تركيز الجلوكوز الصائم في الدم أو البلازما . كما تؤخــذ عينة من البول في نفس الوقت لنفس الغرض . ثم يعطي الشخص بعد ذلــك محلــول سكري مكون من ٥٠ جم جلوكوز مذاب في ٢٠٠ ملليلتر ماء (الأحســن أن يعطــي الجلوكوز بمعدل ٧٥, جم /كجم من وزن الجسم) . تجمع عينات من الدم والبول علي فتــرات كل نصف ساعة (٣٠دقيقة) علي طول مدة ساعتين . وتقدر تركيزات الجلوكوز في العينــات وتسجل النتائج المتحصل عليها في الرسم البياني السابق . مع مراعاة النقاط التالية :

١) تبلغ قيمة السكر الصائم عند بداية الإختبار ٨٠ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر .
٢) يتبع تناول الجلوكوز إرتفاع مستوي سكر الدم طالما كــان معــدل إمتصــاص الجلوكوز أكبر من معدل المفقود منه من الدم عن طريــق الأكســدة أو عــن طريق تحويله إلي جليكوجين في الأنسجة .
٣) تصل أقصي قيم لسكر الدم وهي ١٤٠ : ١٥٠ ملليــجم / ١٠٠ ملليلتــر بعــد حوالي ٣٠ دقيقة من تناول الجلوكوز .
٤) ينخفض سكر الدم في الجزء الأخير مــن الإختبــار نتيجــة لأخــذ الأنســجة للجلوكوز وإستخدامه . وبعد ساعتين يثبت المســتوي الطبيعــي للجلوكــوز . وأثناء رجوع مستوي الجلوكوز إلي حالته الطبيعية عادة مــا يــنخفض هــذا المستوي عن مستواه الأول الصائم . ويحدث نفس الإرتفاع والإنخفــاض فــي مستوي الجلوكوز عقب تناول وجبة تحتوي علــي كربوهيــدرات . ويختلــف إرتفاع المنحني بإختلاف كمية الجلوكوز الناتجــة مــن الفــرق بــين الكميــة المهضومة والكمية المستخدمة بواسطة الأنسجة .
٥) وفي خلال الإختبار لا يظهر الجلوكوز في البول طالما كانت قابلية الأنيبيبــات الكلوية علي إعادة إمتصاص الجلوكوز من البول في حدود قدرتها الطبيعية .
٦) وعندما يكون هناك نقص واضح في الإنسولين (عند الإصابة بمــرض البــول السكري) يحدث إرتفاع بالغ الشدة وإنخفاض بطئ في تركيز سكر الدم .

ويكون تركيز الجلوكوز في الدم الشرياني أعلي منه في الدم الوريدي في الأفــراد الصائمة بمقدار ٢ : ٣ ملليجم / ١٠٠ مليلتر من الدم . ويرجع سـبب ذلـك إلــي أن الأنسجة تأخذ أثناء الصيام سكر قليل جدا من الدم . ويكون تركيز الجلوكوز فــي الــدم الشعيري المتحصل عليه من الشريانيات في الأصابع مساويا لتركيزه في الدم الشرياني. ويزيد الفرق بين محتوي السكر في كل من الدم الشرياني والدم الوريدي إلي ٣٠ ملليجم لكل ١٠٠ ملليلتر أو أكثر بعد تناول وجبة كربوهيدرات وذلك نتيجة لسرعة أخذ الســكر بواسطة الأنسجة من الدم . ويوضح الرسم البياني التالي مستويات السكر في كل من مــن الشــعيرات الدموية والدم الوريدي للإنسان الطبيعي بعد تناول ٧٥, جم جلوكوز / كيلوجرام وزن جسم .

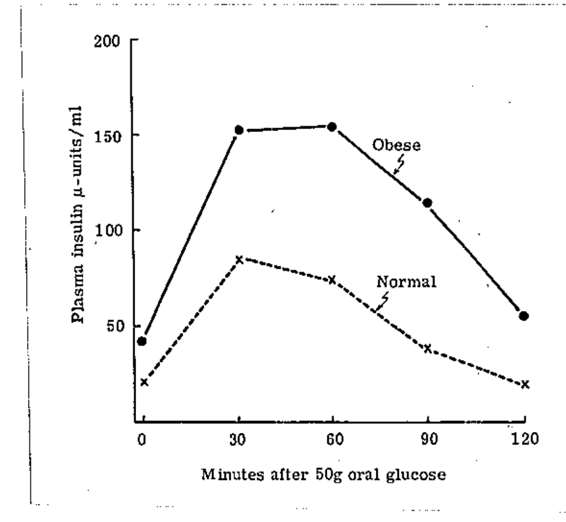


ويتأثر شكل منحني إختبار إحتمال السكر بنوع الغذاء المتناول في الأيام القليلة قبل الإختبار . فيرتفع المنحني أكثر حدة ويصل إلي مستوي أعلي إذا إحتــوي هــذا الغذاء علي قليل من الكربوهيدرات. ويدل هذا علي إنخفاض درجة إحتمال الجلوكوز. ومن جهة أخري يكون الإرتفاع في سكر الدم أقل إذا إحتوي الغــذاء المتنــاول قبــل الإختبار علي كمية كبيرة من الكربوهيدرات . مما يدل علي إحتمال أحسن للجلوكــوز ويوضح الرسم البياني التالي منحنيات سكر الدم المأخوذ من نفس الشخص الذي تــم تغذيته إما علي غذاء عالي الكربوهيدرات منخفض الدهن (المنحنــي A) أو علــي غذاء منخفض الكربوهيدرات عالي الدهن (المنحني B)



ومن الطبيعي أن يسبب إعطاء جرعة الجلوكوز عند إجراء إختبار إحتمال الجلوكوز إرتفاع سريع وحاد في تركيز إنسولين البلازما. وللأشخاص البدناء مستويات عالية من جلوكوز البلازما ويفرزون الإنسولين بكميات كبيرة جدا أكثر من الأشخاص الطبيعية عندما يتعرضون لإرتفاع سكر الدم نتيجة تناولهم ٥٠ جم من السكر . ويتميز البدناء أيضا بمقاومة الإنسولين وإرتفاع في معدل إفرازه التعويضي .

ويوضح الرسم البياني التالي مقارنه بين البدناء والأشخاص الطبيعية من حيث إستجابة إنسولين البلازما ومنه يتضح تميز البدناء بإرتفاع الإنسولين الصائم وزيادة الإستجابه لإرتفاع جلوكوز الدم



مرض البـــــول السكـــــــري
Diabetes Mellitus

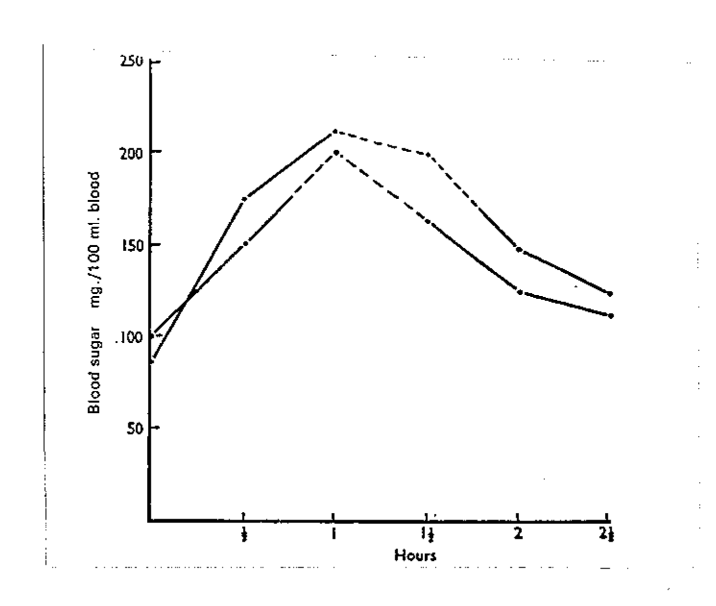
علي الرغم من إحتمال ظهور السكر في البول لأسباب عدة إلا أن المريض قد يعاني من مرض البول السكري إذا كان ظهور السكر في البول عرض ثانوي لإرتفاع نسبة السكر في الدم Hyperglycaemia . ويعتبر هذا العــرض نتيجــة لقصــور فــي التمثيل الغذائي للكربوهيدرات الذي يتميز بإرتفاع مستوي سكر الدم مع ظهــوره فــي البول Glycosuria ومصحوبا بتعديل في مسارات التمثيل الغذائي للدهون والبروتينــات والتي تظهر كعرض ثانوي لهذا المرض أيضا . وتكون هذه الأعراض نتيجة لــنقص في التأثير الفعال لهرمون الإنسولين الذي قد يكون إما نقصا مطلقا أو نقصــا نســبيا . ويحدث النقص المطلق في الإنسولين بعد الإستئصال الكلي للبنكرياس الذي كثيرا مــا يتم عند إستئصال الأورام السرطانية فيه . وغالبا ما يظهر المــرض فجــأة لأســباب وراثية . ويقع أعراض مرض السكر تحت مجموعتين إكلينيكيتين . غير أن الفرق بين المجموعتين لا يكون مطلقا .

١) النوع الأول هو مرض البول السكري الذي يبدأ في مرحلة الصبي ويســمي هــذا النوع ***Juvenile onset type*** حيث يبدأ ظهور أعراض المرض في الأشــخاص تحت سن ٢٥ سنة . ويمتاز هؤلاء الأشخاص بشدة النحافة ويعانون مــن نقــص الإنسولين في بلازما الدم مع عدم وجود إستجابة للإنسولين لأي زيادة في مستوي سكر الدم . كما يتميزون بالإصابة بوجود الأجسام الكيتونية فــي الــدم Ketosis لذا فهم شديدي الإحتياج للحقن بالإنسولين للسيطرة علي هذه الأعراض المرضية.

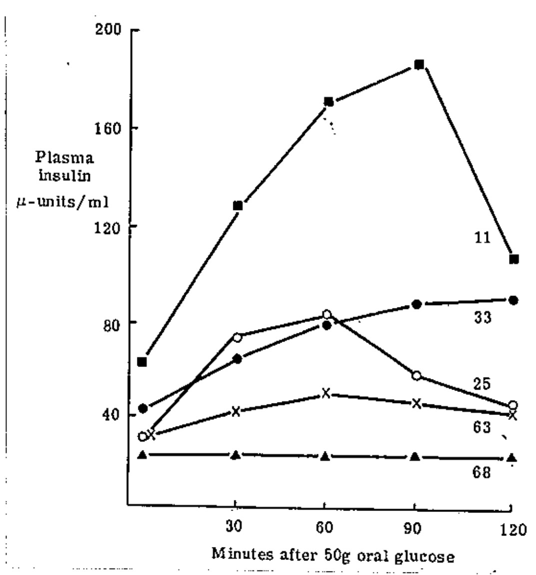
٢) النوع الثاني هو مرض البول السكري الذي يبدأ بعد مرحلة البلوغ ويســمي هــذا النوع ***Maturity onset type*** . ويظهر أعراض المرض في أواسط العمــر فــي الأشخاص البدناء عادة . ويبدأ ظهور المرض علي مدي عدة أشهر قبل إكتشــاف الإصابة به .

ولقد أثبتت نتائج المسح الطبي في بعض بلاد العالم أن أغلبية الأصحاء يعانون من مرض البول السكري المتوسط ***Mild diabetis*** ويظهر إختبار إحتمال السكر في

هؤلاء الأشخاص بعض السمات الغير طبيعية علي الرغم من غياب أعراض المرض كما يتضح من الرسم البياني التالي الذي يوضح منحني سكر الدم لشخصين يعانون من مرض السكر الطفيف ويمثل الخطوط المنقطة المدي من مستوي سكر الدم لظهور السكر في البول glycosuria علي الرغم من أن مستوي السكر الصائم طبيعي تقريبا إلا أن الإستجابة لتناول ٥٠ جم من السكر تكون غير طبيعية (قارن بين هذا المنحني وبين المنحني في الأشخاص الطبيعية)



ولا يعاني معظم المرضي من هذا النوع من نقص الإنسولين بشكل مطلق . وقد يكون نسبة كبيرة من نسيج جزر لانجرهانز في البنكرياس أكثر من الطبيعي . كما قد يكون مستوي إنسولين البلازما طبيعيا أو أزيد من الطبيعي كما يتضح من الشكل البياني التالي الذي يبين منحنيات إستجابات مستوي إنسولين الدم لـ ٢٠٠ شخص . حيث قسمت الأعراض المرضية إلي مجموعات حسب ما إذا كانت إستجابتهم مستوية Flat أو منخفضة low أو طبيعية Normal أو عالية High . وقسمت المجموعة الطبيعية إلي تحت مجموعات حسب تأخر الإستجابة من عدمه ويوضح الشكل أيضا متوسطات كل مجموعة وعدد الأشخاص .



وتتأخر الإستجابة القصوي للإنسولين لجلوكوز الدم ــ في معظــم الأفــرار ــ حتي ٩٠ : ١٢٠ دقيقة بعد إعطاء جرعة السكر . علي خلاف الإســتجابة الســريعة التي تلاحظ في الأشخاص الطبيعيين . ولم يعرف حتي الآن سبب هذا التــأخير فــي إفراز الإنسولين وعدم فاعلية المفرز منه . ويضاد فعل الإنسولين كثير من العوامــل ذات التأثير الفعال لرفع جلوكوز الدم مثل هرمونات النمو المفرز من النخامية الغديــة والجلوكاجون المفرز من البنكرياس والإستيرويدات المفرزة من قشرة غدة فوق الكلية وهرمونات الدرقية . ويمكن تحطيم الإنسولين بواسطة إنزيم الإنســولينيز Insulinase المفرز من الكبد أو بتأثير مضادات الإنسولين أو أخطاء التخزين أو إفراز الجلوكاجون .

وتبدأ أعراض مرض البول السكري نتيجة إفراز كميات كبيرة من الجلوكــوز في البول . وقد تصل الكمية المفرزة في البول إلي حوالي ١٠٠ جم يوميا . ويســبب الفقد الكبير في المواد الذائبة بهذه الكمية زيــادة تــدفق البــول الأســموزي Osmotic diuresis وزيادة كبيرة في حجم البول Polyuria . وفي هذه الحالة يستمر إحســاس المــريض بالعطش علي الرغم من شرب كميات كبيرة من الســوائل Polydispsia وقــد تظــل هذين العرضين وحدهما لعدة أشهر قبل إستفحال المرض .

وتختلف أعراض مرض البول السكري من النوع ***Juvenile onset type*** التــي تظهر إذا لم يبدأ العلاج بسرعة . فعلي الرغم من حصول الأنســجة بصــفة عامــة

والعضلات بصفة خاصة علي إحتياجاتها من الجلوكوز من الدم إلا أنها تكـون غيـر قادرة علي إستخدامه بكفاءة في غياب الإنسولين . لـذا يشـعر المـريض بالضـعف والتعب . ولا يمكن للمريض إستخدام الكربوهيدرات كمصدر للطاقة حيث يسـتعوض عنها بالدهن . ويتم تحريك الدهن من مخازن الجسم ونقله إلي الكبد . وبـذلك يرتفـع محتوي الدم والكبد من الدهن Lipaemia . ويسبب التمثيل الغذائي للدهن إنتاج كميـات كبيرة من الأجسـام الكيتونيـة مثـل الأسـيتون Acetone وحمـض الأسـيتوخليك Acetoacetic acid وحمض البيتا هيدروكسي بيوتيريك β- hydroxybutyric acid وبذا يظهر الدم الكيتوني Ketonaemia والبول الكيتوني Ketonuria ويمكن تمييـز رائحـة الأسيتون في هواء زفير المريض . ويصـاب المريض بحموضة الدم Acedaemia عند زيادة تكوين أحماض الأسيتوخليك Acetoacetic acid وحمض البيتا هيدروكسـي بيوتيريك β- hydroxybutyric acid ويـؤدي ذلـك إلـي زيـادة التهويـة الرئويـة Hyperventilation أو ما يسمي عـوز الهـواء Air hunger . ويصـاحب حـدوث التمثيل الغير طبيعي للكربوهيدرات والدهون هدم مكثف للبروتينات وهدم الأحمـاض الأمينية بعد نزع مجموعة الأمين منها لإستخدامها في إنتاج الطاقة مما يؤدي إلي فقد المريض الوزن ويصبح نحيفا .

وعند الوصول إلي هذه المرحلة ونتيجة لحـدوث الكيتونيـة Ketosis يفقـد المريض الشهية Anorexia ويشعر بالغثيان Nausea والميـل إلـي القيـئ Vomiting وبالتالي يستمر فقد الماء والإلكتروليتات في البول مما يزيد من الجفاف ويرتبط حالـة الحموضة الكيتونية Keto – acidosis بزيادة الميـل للنعـاس والدوخـة Drowness ويصبح المريض فاقد الشعور Unconscious ويصاب بغيبوبة السـكر Diabetic coma وقد تحدث الوفاة نتيجة لذلك إذا لم يتم معالجته . وينصح بعـلاج هـؤلاء المرضـي بالحقن بالإنسولين لتلافي الوصول إلي هذه المرحلة .

ولا يحتاج مرضي السكر مـن النـوع ***Maturity onset type*** إلـي العـلاج بالإنسولين . حيث يتجاوب الأشخاص زائدي الوزن للرجيم الغذائي وإنقاص الوزن . أما معظم الباقين فيعالجون بالعقاقير المخفضة لجلوكوز الدم عن طريق الفـم وهـي

علي نوعين الأول يعمل علي زيادة إفراز الإنسولين من البنكرياس أما النوع الثـــاني فيعتقد أنه يخفض جلوكوز الدم عن طريق زيادة إستهلاكه بواسطة الأنسجة الطرفية .

ويحتاج مرضي السكر صغار السن وبعض المرضي كبار السن إلـــي العـــلاج بالإنسولين طويل المفعول . أما الإنسولين الذائب فيستعمل في الحـــالات الضـــرورية والحرجة حيث يتم الحقن في هذه الحالة ثلاثة مرات يوميا نظرا لقصر مدة فاعلية هذا النوع من الإنسولين . وبالنسبة للمرضي الذين يحتاجون إلي أقل من ٦٠ وحـــدة مـــن الإنسولين في اليوم فيعالجون بالحقن مرة واحدة بالإنسولين طويـــل المفعـــول مثـــل Protamine zinc insulin or Insulin zinc suppression الذي قد يعطي نتائج طيبـــة في هذه الحالة .

التمثيل الغذائي للكربوهيدرات في المجترات
Carbohydrate metabolism in ruminant

يختلف تمثيل الكربوهيدرات في الحيوانات المجترة عن مثيله فـــي الحيوانـــات الثديية وحيدة المعدة أو ذات المعدة البسيطة . ويتم تكسير الكربوهيدرات المعقدة مثـــل السيليولوز في المعدة المجترة في الأبقار والأغنام بواسطة البكتيريا والكائنات وحيـــدة الخلية الموجودة طبيعيا في الكرش لتعطي كميات كبيرة من الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة وعلي الأخص حمض الخليك Acetic acid حيث يتم إمتصاصها في الـــدم . ويبلغ تركيز الجلوكوز في دم الأبقار نصف التركيز الموجود في دم الإنسان . غيـــر أنه يوجد تركيزات عالية من الأسيتات التي تستخدم بكفاءة عالية في أنســـجة الأبقـــار عن طريق تحويلها إلي أسيتيل قرين الإنزيم A الذي يدخل دورة حمض الســـتريك . ويتم إمداد ٩٠% من كمية إحتياجات الطاقة في الأبقارمن الأسيتات التـــي تنـــتج فـــي المعدة المجترة . ويتم تخمر أي سكر يتم تكوينه في المعدة المجترة قبل أن يصل إلـــي الأمعاء الدقيقة ولذلك لا تحصل الحيوانات المجترة علي الجلوكوز الـــلازم لهـــا مـــن الغذاء بل تحصل عليه عن طريق التخليق الحيوي له من الأسيتات وبـــاقي الأحمـــاض الدهنية قصيرة السلسلة التي تستعمل أيضا في تكوين دهن اللبن .

تحليل السكر ودورة حمض الستريك
Glycolysis and Citric acid cycle

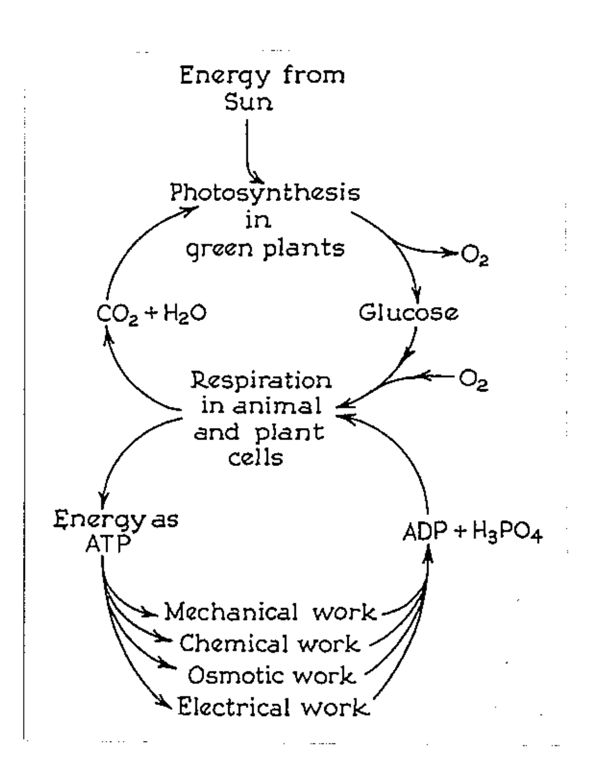
من المعروف أن أحد الوظائف الأساسية للغذاء هو إمداد الجسم بالطاقة التي يحتاجها للأنشطة الميكانيكية والكيميائية والأسموزية والكهربية لمختلف الأنسجة . كما يتم توفير الطاقة علي الصورة المطلوبة والمفيدة نتيجة أكسدة مكونات الغذاء بواسطة الأكسوجين الجزيئي . ويتكون نتيجة لذلك غاز ثاني أكسيد الكربون والماء. وتشير الدراسات المتعددة علي عمليات الأكسدة أنه يتم الحصول علي الطاقة علي صورة ATP ، كنتيجة لإنتقال ذرات الإيدروجين من مادة التفاعل ، عن طريق منظومة نقل الإلكترون إلي الأكسوجين الجزيئي . وهو ما يمكن توضيحه من التفاعلات التالية :

AH_2 / A ⇄ NAD^+ / $NADH + H^+$ ⇄ FPH_2 / FP ($2H^+$) ⇄ 2 cyt. c Fe^{3+} / 2 cyt. c Fe^{2+} ⇄ 2 cyt. a_3 Fe^{2+} / 2 cyt. a_3 Fe^{3+} ⇄ $\frac{1}{2}O_2$ + $2H^+$ / H_2O

وسنحاول فيما يلي التعرف علي الآليات التي يمكن عن طريقها إستخدام كل من المواد الكربوهيدراتية والدهون والبروتينات لتوفير مواد تفاعل خاصة للحصول علي الطاقة المتحصل عليها من إنتقال الإيدروجين . ولعله من المناسب أن نبدأ بالكربوهيدرات طالما أنها ــ إلي حد كبير ــ المصدر الأكثر أهمية في الحصول علي الطاقة . ومما هو جدير بالذكر أن الحيوان يحصل علي كل الطاقة التي يحتاجها من الشمس من خلال عمليات التمثيل الضوئي Photosynthesis التي تتم في النباتات الخضراء كما يتبين من الشكل التالي ومنه يتضح أن الشمس تقوم بإمداد النباتات بالطاقة ــ علي صورة ضوء ــ اللازمة لعمليات التمثيل الضوئي Photosynthesis والتي عن طريقها يتم تحويل ثاني أكسيد الكربون (من الجو) والماء (من الأرض) إلي جلوكوز وأكسوجين طبقا لما تبينه المعادلة التالية :

$$6\,CO_2 + 6\,H_2O \longrightarrow C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2$$

ويعمل إعادة إرتباط الجلوكوز بالأكسوجين مرة أخري في النباتات والحيوانـات إلـي توفير الطاقة علي صورة ATP والتي يمكن إستخدامها في الأنشطة المختلفة في الجسم .



ويمكن إعتبار الدهن والبروتين كمشتقات للمواد الكربوهيدراتيـة الـي يـتم تكوينهـا بكميات محدودة وفي أحوال خاصة .

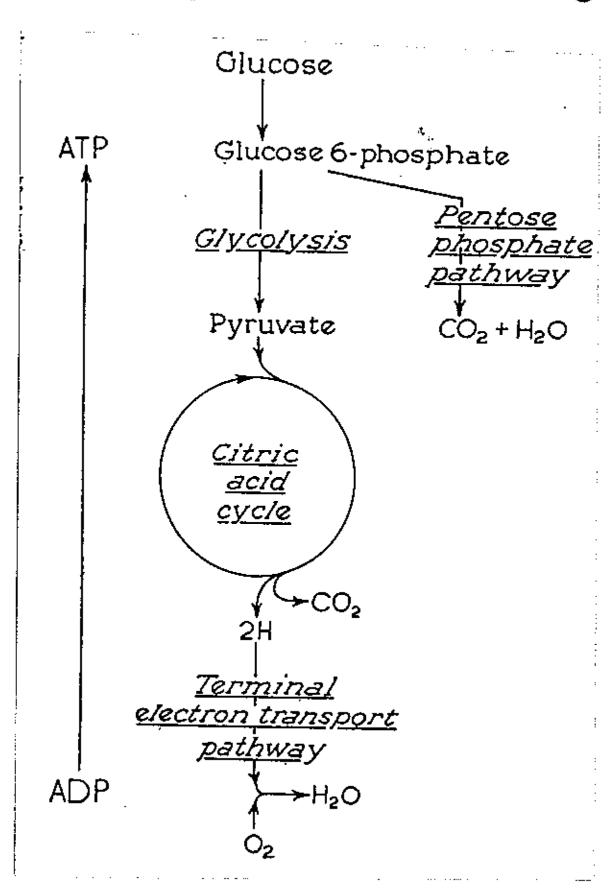
وعلي الرغم من ذلك يشمل التمثيل الغذائي للمواد الكربوهيدراتية العديد مـن التفاعلات المتشابكة والتي يمكن حصرها في ثلاثة مسارات رئيسية هي :

١) تحليل السكر Glycolysis أو مسار إمبدين ــ ميرهوف Embden-Meyerhof pathway

٢) دورة كريبس Krebs tricarboxylic acid cycle والمعروفة أيضا بدورة حمـض الستريك Citric acid cycle .

٣) مسار البنتوزفوسفات Pentose phosphare pathway .

وفي كل تلك المسارات السالفة الذكر يؤخذ الجلوكوز كنقطة بداية حيث أنـــه الســـكر الأحادي الأساسي الذي يدخل في عمليات التمثيل الغذائي للكربوهيدرات في الثـــدييات ويمكن توضيح تلك المسارات بالشكل التخطيطي التالي :



ويوضح هذا الشكل أن إنحلال الجلوكوز في الخلية يتم علي ثلاثة مراحل هي :

١) تحول الجلوكوز إلي بيروفات أثناء عملية تحلل السكر Glycolysis .

٢) أكسدة البيروفات في دورة حمض الستريك مع تكوين ثاني أكسيد الكربون .

٣) التحول النهائي للإيدروجين بواسطة الأكسوجين الجزيئـــي فـــي مســـار إنتقـــال الإلكترونات Electron transport pathway .

وفي كل تلك المراحل يتم إمداد الطاقة لفسفرة الـــ AMP إلي ATP . ويمكن أكســـدة الجلوكوز بواسطة مسار البنتوز فوسفات Pentose phosphare pathway إلي ثـــاني أكسيد الكربون والماء .

تحليل الجلوكوز Glycolysis

يبدأ الحصول علي الطاقة من الجلوكوز في معظم الأنسجة من تتابع تفـاعلات تحليل السكر Glycolysis. وبهذه الآلية يمكن الحصول علي الطاقة النافعة عن طريق تقسيم جزئ السكر (الجلوكوز) إلي نصفين متماثلين وتتم هذه العملية علـي مراحـل وتقوم بها إنزيمات الخلية :

المرحلة الأولي Stage I :

وهي المرحلة التمهيدية وفيها يتحول جزيئ الجلوكـوز الغيـر متنـاظر قبـل إنشقاقه إلي فراكتوز ١، ٦ فوسفات المتناظر بإكتساب مجموعة فوسفات من الـ ATP وخلال هذه المرحلة يتم إستهلاك ٢ جزئ ATP يتم تعويضها في المرحلـة الرابعـة كمـا سيأتي الكلام عنها فيما بعد . وتتم هذه العملية علي ثلاثة خطوات :

١) يتم فسفرة الجلوكوز إلي جلوكوز ٦ـ فوسفات Glucose 6- phosphate بواسطة إنزيم الجلوكوكينيز Glucokinase .

ATP ADP
CH_2OH — glucose → glucokinase → $CH_2OPO_3H_2$ — glucose 6-phosphate

٢) يمر الجلوكوز ٦ـ فوسفات بإعـادة تشـكيل داخليـة Internal rearrangement ليتحول إلي فراكتوز ٦ـ فوسـفات Fructose 6- phosphate بواسـطة إنـزيم جلوكوز فوسفات أيزوميريز Glucose – phosphate isomerase

$CH_2OPO_3H_2$ ⇌ glucose phosphate isomerase ⇌ $H_2O_3POCH_2$ … CH_2OH

٣) يقوم إنزيم فوسفوفراكتوكينيز phosphofructokinase بعمل فسفرة ثانية للفراكتوز ٦ـ فوسفات ليعطي فراكتوز ١,٦ـ فوسفات Fructose 1, 6- phosphate

ATP → ADP (phosphofructokinase)

fructose 6-phosphate → fructose 1,6-diphosphate

ويمكن تلخيص الثلاثة خطوات السابقة كالآتي :

2ATP → 2ADP

المرحلة الثانية Stage II :

وفيها يتم إنشقاق الفراكتوز ١,٦ـ فوسفات Fructose1, 6- phosphate بواسطة إنزيم الألدوليز Aldolase إلي مركبين Triosephosphate :

١) جلسرالدهيد ٣- فوسفات Glyceraldehyde 3-phosphate و

٢) داي هيدروكسي أسيتون فوسفات Dhydroxyacetone 3-phosphate

aldolase

dihydroxy acetone phosphate — glyceraldehyde 3-phosphate

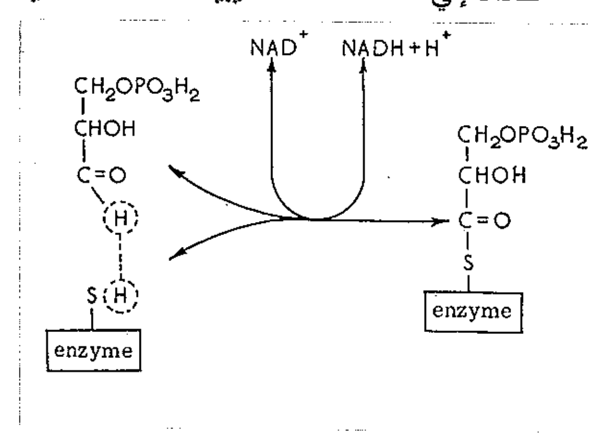
وتتميز هذه المركبات بقابليتها للتحول فيما بينها Interconvertable في وجـــود إنـــزيم الـــ Triosephosphate isomerase . وحيث أن الألدهيد يستخدم في الخطوة التالية من تتابع التفاعلات فإن التأثير الكلي لهذه المرحلة هي إنشقاق الفراكتوز ١,٦ـــ فوســـفات Fructose1, 6- phosphate إلي نصفين متماثلين كما يتضح من المعادلة التالية :

$H_2O_3POCH_2$ … $CH_2OPO_3H_2$ (HO, OH, OH) ⟷ 2 $CH_2OPO_3H_2$ – CHOH – CHO

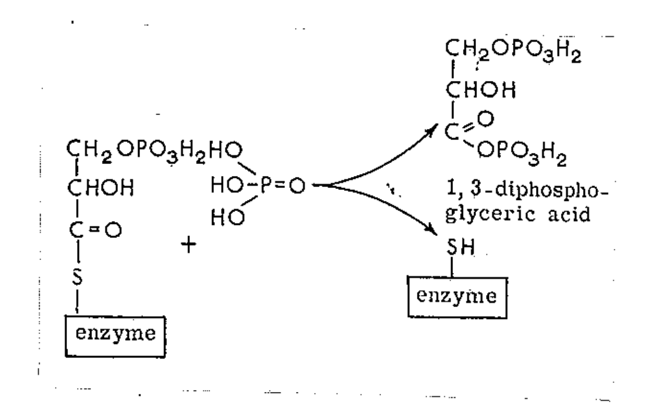
ولا تشمل هذه المرحلة أي من تكوين أو إستهلاك للـــ ATP .

المرحلة الثالثة Stage III :

وتسمي هذه المرحلة بمرحلة تفاعل الحصول علي الطاقة Energy yielding reaction وفيها يتم أكسدة الجلسرالدهيد ٣–فوسفات Glyceraldehyde 3-phosphate وإنتاج الحمض الكربوكســـيلي المقابل له تحت تـــأثير إنـــزيم Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase . ويصـــحب التفاعلات من هذا النوع إنطلاق كمية كبيرة من الطاقة وفي هذه الحالة يستعمل جزء من الطاقة الناتجة في تكوين الـــ ATP من الـــ ADP + P_i (يرمز للفوسفور العضوي بالرمز P_i) وفي هذا التفاعل تتحد مجموعـــة الســـلفوهيدريل (SH - Sulphydryl) المرتبطة جيدا بالإنزيم بمجموعة الألدهيد بتفاعل نزع الإيدروجين Dehydrogenation حيث يختزل الـــ NAD إلي NADH كما يبينه المعادلة التالية :



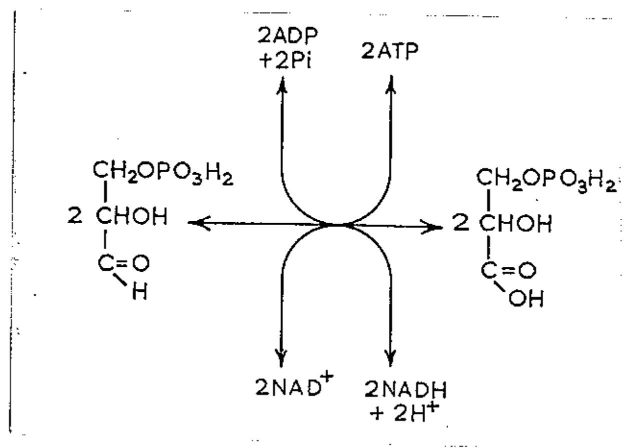
وينشق المركب المتكون بعد ذلك بإضافة فوسفات غيــر عضــوي ليعطــي حمــض الجلسريك ثنائي الفوسفات 1,3 – diphosphoglyceric acid كما يتضح من المعادلة :



بعد ذلك يفقد المركب الناتج مجموعة الفوسفات التي تم إكتسابها في التفاعــل الســابق إلي الـــ ADP تحــت تــأثير إنــزيم phosphoglycerate kinase ليعطــي حمــض الفوسفوجلسريك 3 – phosphoglyceric acid كما يتضح من المعادلة الآتية :

$$CH_2OPO_3H_2-CHOH-C(=O)-O-PO_3H_2 \underset{phosphoglycerate\ kinase}{\overset{ADP \rightarrow ATP}{\rightleftharpoons}} CH_2OPO_3H_2-CHOH-C(=O)-OH$$

ويمكن تلخيص تفاعلات هذه المرحلة كالآتي :



ويجب هنا أن ننوه أن إنتاج الـــ ATP عند هذه المرحلة لا يشمل الفوسفات الموجودة علـــي C – 3 أما الـــ $NADH + H^+$ الناتج يكون بين الميتوكوندريا ولا يكون قابل للتحول مع ذلك الموجود داخلها

المرحلة الرابعة Stage IV :

وهي مرحلة إستعادة مجموعة الفوسفات من حمض الفوسفوجلســـريك 3 – phosphoglyceric acid ويظل جزيئين من هذا المركب الذي يعتبر الناتج النهائي للمرحلة السابقة محتوية علي مجـــاميع الفوسفات التي نتجت في الأصل من الـــ ATP في المرحلة الأولي . تنتقل هـــذه المجـــاميع الفوسفورية مرة ثانية إلي الـــ ADP كالآتي :

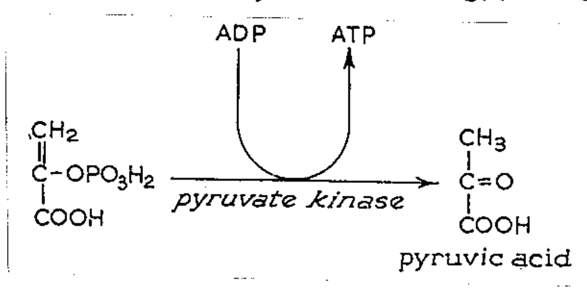
١) يتحرك شق الفوسفات من ذرة الكربون رقم ٣ (C – 3) إلي ذرة الكربون رقم ٢ (C – 2) تحت تأثير إنزيم phosphoglyceromutase .

$$\underset{\text{3-phosphoglyceric acid}}{CH_2OPO_3H_2-CHOH-COOH} \underset{\textit{glyceromutase}}{\overset{\textit{phospho}}{\longleftrightarrow}} \underset{\text{2-phosphoglyceric acid}}{CH_2OH-CHOPO_3H_2-COOH}$$

٢) يفقد حمض الفوسفوجلسريك 2 – phosphoglyceric acid عناصر المـــاء مكونـــا (Phospho (enol) pyruvic acid)

$$CH_2OH-CHOPO_3H_2-COOH \underset{\textit{hydratase}}{\overset{\textit{phosphopyruvate}}{\longleftrightarrow}} \underset{\text{phosphoenol-pyruvic acid}}{CH_2=C(OPO_3H_2)-COOH} + H_2O$$

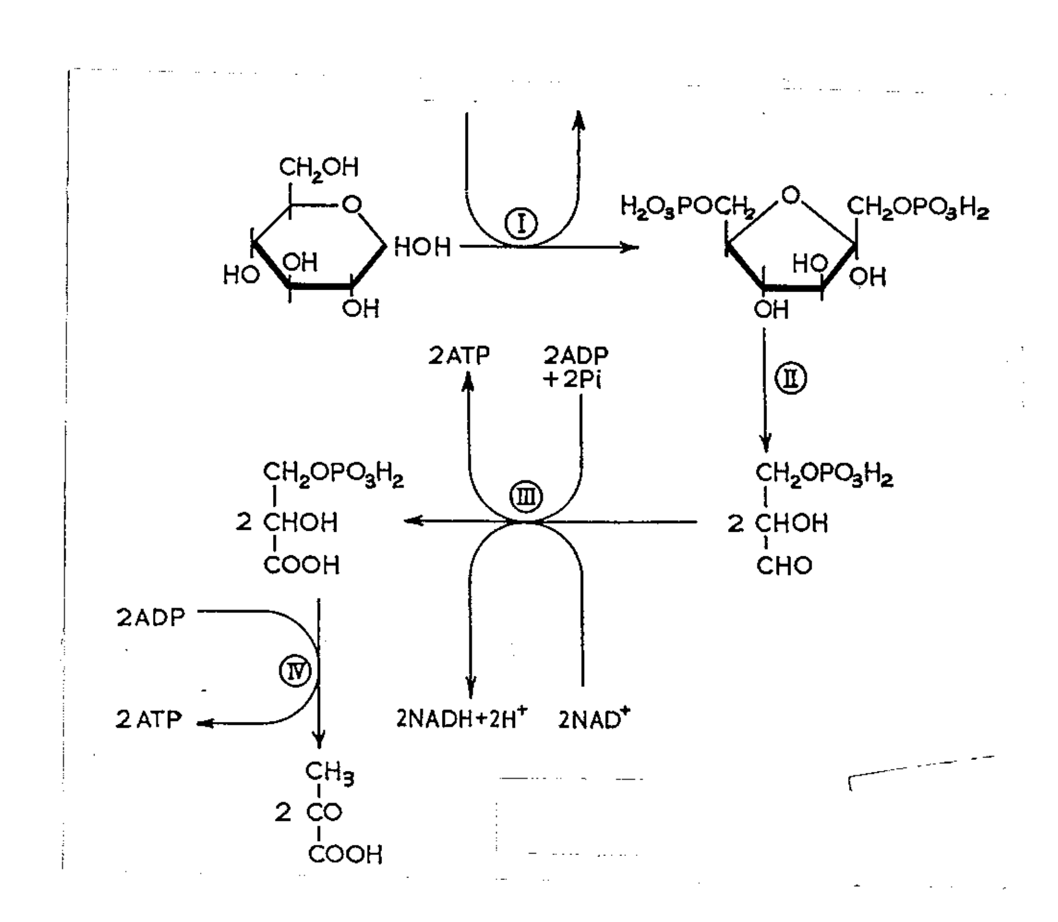
٣) يفقد المركب Phospho (enol) pyruvic acid مجموعته الفوسفاتية إلي الـــ ATP بمساعدة إنزيم البيروفات كينيز Pyruvate kinase



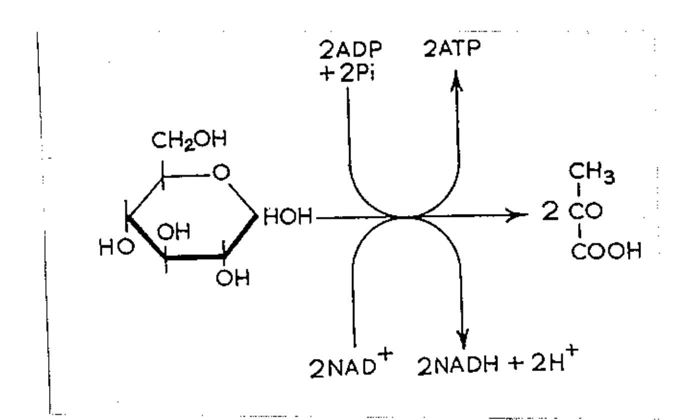
ويمكن إجمال التفاعلات الثلاثة السابقة كالآتي :

$$2\ CH_2OPO_3H_2-CHOH-COOH \xrightarrow[\;2H_2O\;]{2ADP \rightarrow 2ATP} 2\ CH_3-CO-COOH$$

ويمكن إعتبار هذه المرحلة علي أنها إستعواض جزيئ (عدد ٢) من الـــ ATP التي تم إستخدامهما في المرحلة الأولي كما يتضح من المعادلات التالية :

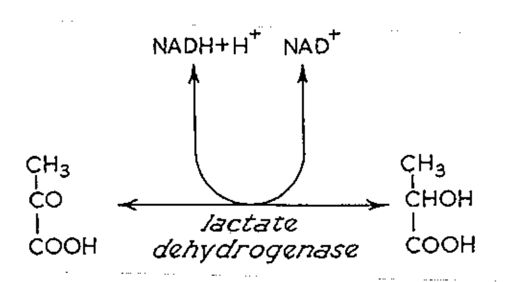


من ذلك نري أن تكسير جزيئ واحد من الجلوكوز يكون مصحوبا بتكوين جزيئ مـــن الـــ ATP في المرحلة الثالثة كما يتضح من المعادلة التالية :

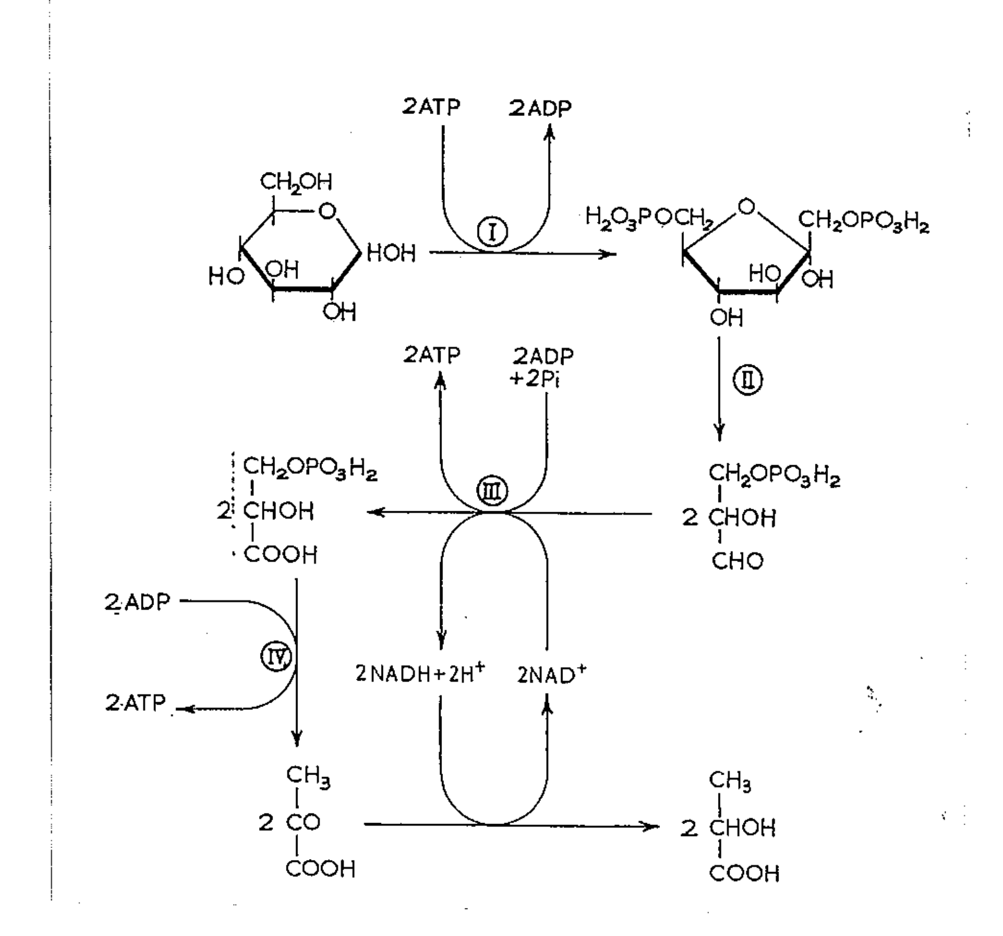


وبمعني آخر ينشق جزيئ من الجلوكوز ثم يتم أكسدته جزيئيا لتكوين جزيئين من حمض البيروفيك ويستخدم جزء من الطاقة الناتج من هذا التحول في تخليق ٢ جزيئ جديدة من الـ ATP . علي أنه من الواضح أنه يمكن إستمرار التفاعل كلما توفر الـ NAD ليشارك في المرحلة الثالثة . وحيث تكون الكمية الموجودة في أي نسيج قليلة لذا يلزم توفير آلية لتحويل الـ NADH مرة ثانية إلي NAD .

فإذا تم تحليل الجلوكوز Glycolysis تحت ظروف هوائية Aerobic فإنه يمكن أن ينقل ٢ جزيئ من الـ NAD محتواها من الإيدروجين إلي الأكسوجين الجزيئي عن طريق منظومة نقل الإلكترون مع إنتاج ٢× ٢ أي ٤ جزيئات إضافية من الـ ATP وفي هذه الحالة يتم إنتاج ٢ جزيئ من الـ ATP فقط لكل $NADH + H^+$ أكسدة لوجوب إنتقال الإلكترونات داخل الميتوكوندريا عن طريق ما يسمي بمكوك الجلسرول فوسفات Glycerol phosphate shuttle حيث تمر إلي إنزيم الفلافوبروتين Flavoprotein enzyme داخل الميتوكوندريا . وعليه لا تتكون الثلاثة جزيئات من الـ ATP التي تتكون طبيعيا من أكسدة الـ $NADH + H^+$ داخل الميتوكوندريا نتيجة إنحلال السكر . وتكون كمية الطاقة الكلية للـ ATP المتحصل عليها في حالة إنحلال الجلوكوز تحت الظروف الهوائية هي عندئذ ٤ + ٢ أي ٦ جزيئات . أما تحت الظروف اللاهوائية فإنه لا يكون من المتاح تحويل الـ NADH إلي NAD وبدلا من ذلك يتفاعل الـ NADH في أنسجة الثدييات مع حمض البيروفيك تحت تأثير إنزيم Lactate dehydrogenase لإنتاج حمض اللاكتيك كما تبينه المعادلة :



هذا التفاعل أساسا هو تفاعل تحويل الكيتون إلي كحول وهـو مختلـف عـن تحويـل الألدهيد إلي حامض كما في التفاعل III الذي يشمل إستهلاك طاقة كبيرة وعليه فـلا يكون هناك إستهلاك أو إنتاج ATP . ويمكن تلخيص التفاعل الكلي في المعادلة :



وعليه يمكن لإنحلال الجلوكوز ــ حتي تحت الظروف اللاهوائية ــ إنتاج كمية قليلة ولكنها مفيدة من الــ ATP .

ويمكن تلخيص كل سلسلة التفاعلات كما يأتي :

$$\text{Glucose (CH}_2\text{OH ... HOH)} \xrightarrow[\quad 2ADP + 2Pi \;\rightarrow\; 2ATP \quad]{} 2\; CH_3\text{–}CHOH\text{–}COOH$$

ويحدث في النباتات والكائنات الحية الدقيقة أيضا تكسير الجلوكوز في مســار تحليل الجلوكوز Glycolytic pathway سواء تحت الظروف الهوائية أو اللاهوائيــة . وفي هذه الحالات لا يكون الناتج النهائي بالضرورة حمض البيروفيــك أو اللاكتيــك . فمثلا تستطيع الخميرة تحت الظروف اللاهوائية تكسير الجلوكوز بواسطة سلسلة مــن التفاعلات مشابهة لتلك التي سبق ذكرها غير أن إعادة الأكســدة Reoxidation للــــ NADH إلي NAD^+ تتم بآلية مختلفة حيث لا يتم إختزال حمض البيروفيك مباشــرة إلي حمض اللاكتيك ولكن بدلا من ذلك تنزع مجموعة الكربوكسيل لإنتاج أســيتالدهيد الذي يقوم بإعادة أكسدة الــ NADH إلي NAD وفي هذه العملية يتحول الأســيتالدهيد نفسه إلي كحول إيثيلي Ethyl alcohol تحت تــأثير إنــزيم Alcohol dehydrogenase كما توضحه المعادلات إجمالا كما يلي :

$$\text{Glucose (CH}_2\text{OH ... HOH)} \xrightarrow[\quad 2ADP + 2Pi \;\rightarrow\; 2ATP \quad]{} 2\,CH_3CH_2OH + 2\,CO_2$$

كما يمكن تصوير تفاصيل التفاعلات في الشكل التالي :

2ATP 2ADP
CH₂OH
HOH
HO OH
OH
I
$H_2O_3POCH_2$ $CH_2OPO_3H_2$
HO OH
OH
II
2ATP 2ADP +2Pi
III
$CH_2OPO_3H_2$
2 CHOH
COOH
$CH_2OPO_3H_2$
2 CHOH
CHO
2ADP
IV
2ATP
2NADH+2H⁺ 2NAD⁺
CH_3
2 CO
COOH
2 CO_2
CH_3
2 CHO
2 CH_3CH_2OH

وبهذه الآلية تنتج الخميرة كحول الإيثايل من الكربوهيدرات في عملية تكـــوين الكحول Alcoholic formation

تخليق الجلوكوز بتفاعلات عكسية لإنحلاله

Synthesis of glucose by reversal of glycolysis

يمكن إعتبار جميع تفاعلات مسار إنحلال الجلوكوز تفاعلات عكســية مــع وجــود إستثنائين هما :

١) تفاعل فسفرة الجلوكوز The phosphorylation of the glucose

٢) فسفرة الفراكتوز ٦- فوسفات The phosphorylation of Fructose 6-phosphate

ويعني هذا أنه ما دام في الإمكان تخطي تلك التفاعلات فإنه يمكــن إســتخدام مسار إنحلال الجلوكوز لتكوين الجلوكوز من حمض اللاكتيك أو حمض البيروفيــك . ولعل من أنسب طرق تخطــي تلــك التفــاعلات هــو إمــداد التفاعــل بإنزيمــات Hexosediphosphatase (Fructose 1,6-diphosphatase) and Glucose 6-phosphatase التي تحفز التفاعلات التالية :

$CH_2OPO_3H_2$ ... HO, OH, HOH, OH + H_2O → (glucose 6-phosphatase) → CH_2OH ... HO, OH, HOH, OH + H_3PO_4

أما التفاعل الثالث فهو تحويل الـــ Phospho – (endol) pyrovate إلي بيروفـــات والـــذي يجب تخطيه (by-passed) عندما يعمل مسار تحليل الجلوكوز بطريقة عكسية . ويعتبـــر هذا الممر الجانبي معقد ولكن يمكن تصويره كالآتي :

CH_3–CO–COOH ⇄ (ATP, ADP) ⇄ CH_2=C(OPO_3H_2)–COOH

ويتم تحويل حمض البيروفيك بأخـــذ ثـــاني أكســيد الكربـــون إلـــي حمـــض الأوكسالوخليك Oxaloacetic acid ويتم هذا التفاعل بتكسير جزئ من الــــ ATP .

يفقد حمض الـــ Oxaloacetic acid بعد ذلك ثاني أكسيد الكربـــون ويأخـــذ مجموعـــة فوسفات من الـــ GTP وقد يتم إعادة تكوين الـــ GTP عن طريـــق نقـــل مجموعـــة فوسفورية Phosphoryl group من الـــ ATP والتي يمكن تصويرها كالآتي :

CO_2 ; CO_2

CH_3 – CO – COOH (pyruvic acid) → (ATP → ADP + Pi) → COOH – CH_2 – CO – COOH → (GTP → GDP) → CH_2 = C – OPO_3H_2 – COOH (phosphoenol-pyruvic acid)

ويمكن تصوير عملية إنحلال الجلوكوز وتفاعلاتها العكسية كالآتي :

glucose (CH_2OH, HO, OH, HOH, OH)

Pi ; H_2O ; ATP ; ADP

glucose 6-phosphate ($CH_2OPO_3H_2$, HO, OH, HOH, OH)

⇅

fructose 6-phosphate ($H_2O_3POCH_2$, CH_2OH, HO, OH, HO)

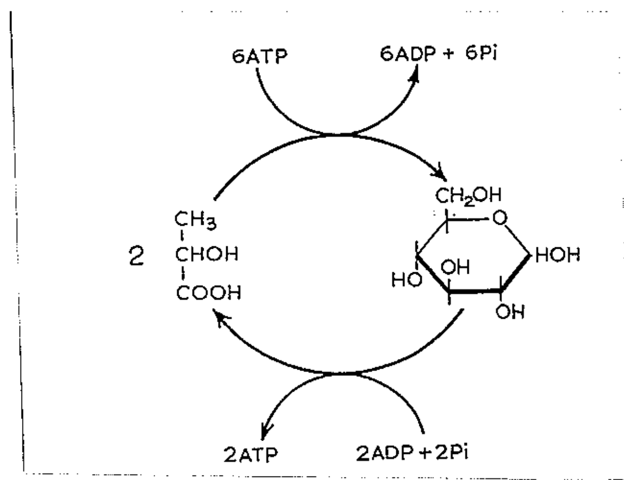
Pi ; H_2O ; ATP ; ADP

fructose 1, 6-diphosphate ($H_2O_3POCH_2$, $CH_2OPO_3H_2$, HO, OH, HO)

6ADP + 4Pi ; 6ATP ; 4ADP + 2Pi ; 4ATP

2 CH_3 – CHOH – COOH (lactic acid)

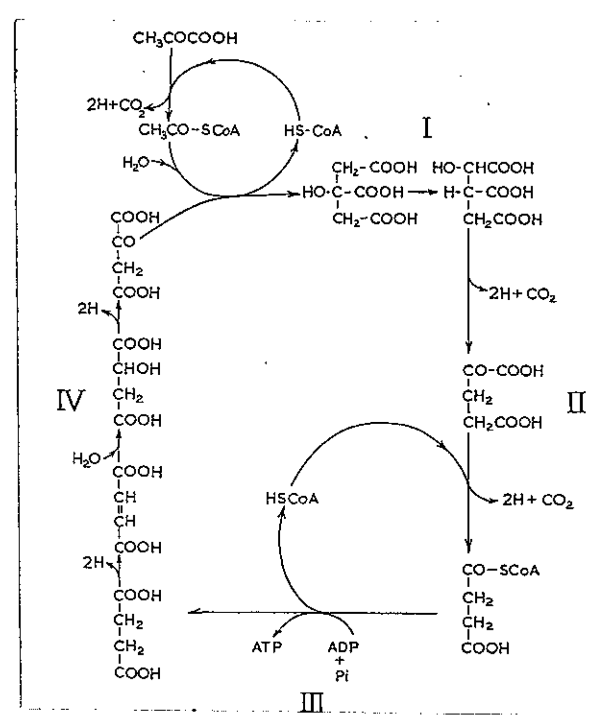
كما يمكن تلخيص التفاعلات الكلية للتخليق الهوائي وتكسير الجلوكوز عـــن طريـــق مسار إنحلال الجلوكوز كالآتي :



حيث تنتج عملية تكسير جزيئ الجلوكوز ٢ جزيئ ATP أما عمليـــة إعـــادة تخليقـــه فتحتاج إلي ٦ جزيئات ATP . ويعطي ذلك أحسن الأمثلة علي أن تكوين جزيئ معقد يحتاج طاقة أكثر من الطاقة الناتجة عن إنحلاله . ويجب هنـــا أن ننـــوه أن تخليـــق الجلوكوز عن طريق عكس مسار إنحلاله يحتاج إلي إنزيمين غير تلك التي تســـتخدم في عملية إنحلاله أو تكسيره .

دورة حمض الستريك Ctric acid cycle

لقد أوضحنا فيما سبق أنه يمكــن لعمليــة تحليــل الجلوكــوز Glycolysis تحويــل الجلوكوز إلي بيروفات (تحت الظروف الهوائية) أو إلي لاكتــات (تحــت الظــروف اللاهوائية) . ولا يقف تمثيل الجلوكوز في جسم الحيوان عند هذه النقطة بــل يســتمر حتي يكون الناتج النهائي هو ثاني أكسيد الكربون والماء . وتتم الخطوات النهائية عن طريق دورة حمض الستريك Ctric acid cycle أو دورة حمض ثلاثي الكربوكســيل Tricarboxylic acid cycle كما يتضح من التفاعلات في الشكل التالي :

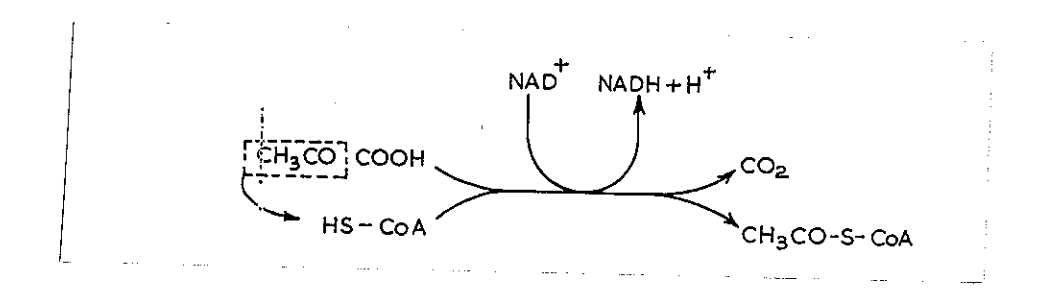


شكل يوضح تركيب دورة حمض الستريك بمراحلها الأربعة

وتدل الأرقام الرومانية علي الأربعة مراحل للدورة والتي سيأتي ذكرها في الشرح

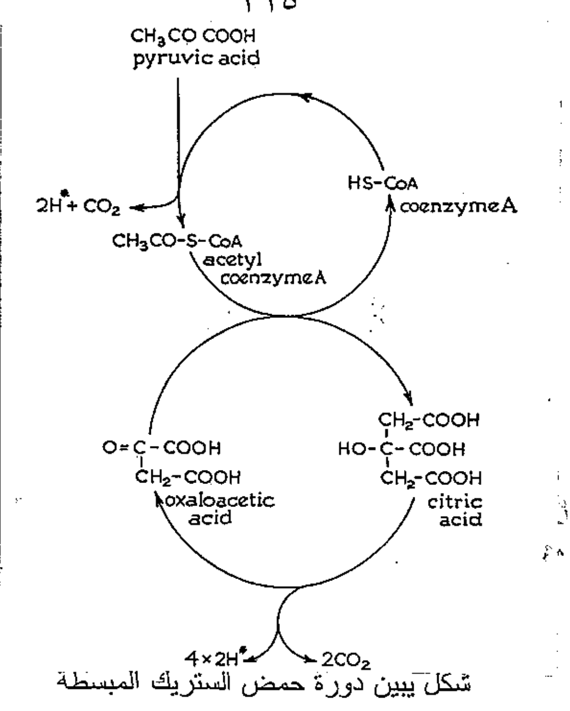
ولقد كان العالم كريبس Krebs أول من وصف هذه الدورة لذا تسمي الدورة بإســمه Krebs cycle . ويقتصر تتابع التفــاعلات فــي خلايــا الحيوانــات الراقيــة علــي الميتوكوندريا. ويمكن للبيروفات الناتجة من إنحلال الجلوكوز والموجود في ســوائل الخلية من أن تمر داخل الميتوكوندريا والتي تعتبر غير منفذة لغيــره مــن النــواتج التمثيلية . ويجب أن تتفاعل البيروفات مع قرين الإنزيم A قبل أن تشارك في سلسلة تفاعلات

الدورة . هذا التفاعل معقد ويشمل الثيامين بيروفوسفات Thiamine pyrophosphate (TPP) وحمض الليبويك Lipoic acid والتي تعمل كعوامل إقتران Co-factors حيث يمكن تقديمه في صورته البسيطة كما يلي :



وفي هذا التفاعل ينتقل شق الأسيتيل Acetyl moiety لحمض البيروفيك إلي قرين الإنزيم A بينما يخرج كربون مجموعة الكربوكسيل علي هيئة ثاني أكسيد الكربون (يماثل هذا الإنتقال غيره من نفس النوع والذي يشارك فيه الثيامين بيروفوسفات) أما ذرتين الإيدروجين الباقيتين (واحدة من مجموعة الكربوكسيل COOH للبيروفات والثانية في مجموعة الـ HS لقرين الإنزيم A) فيتم نقلها إلي الـ NAD بآلية يشارك فيها حمض الليبويك Lipoic acid وحيث أن التفاعل الكلي يشمل الأكسدة وفقد ثاني أكسيد الكربون لذا يسمي بتفاعل نزع مجموعة الكربوكسيل التأكسدي Oxidative decarboxylation .

وتبدأ دورة الثلاثي كربوكسيل الحقيقية بواسطة أسيتيل قرين الإنزيم A أي Acetyl coenzyme A الذي ينقل مجموعة الأسيتيل الخاصة به إلي حمض الـ Oxaloacetic acid لتكوين حمض الستريك . ويمكن لحمض الستريك المتكون أن يتحول إلي حمض الـ Oxaloacetic acid مرة أخري علي خطوات تشمل نزع الإيدروجين Dehydrogenation وفقد جزيئين من CO_2 مصحوبة بإعادة ترتيب الجزيئ . ويمكن لحمض الـ Oxaloacetic acid المعاد تكوينه أن يأخذ مجموعة أسيتيل الخاصة بقرين قرين الإنزيم A (Acetyl coenzyme A) ليكون جزيئ آخر من حمض الستريك ليعيد الدورة مرة أخري . وهو ما نوضحه فيما يلي :



شكل يبين دورة حمض الستريك المبسطة

يتم نقل زوج ذرتي الإيدروجين المرقمة بالعلامة * بمسارات الأكسدة العادية لتكوين الماء

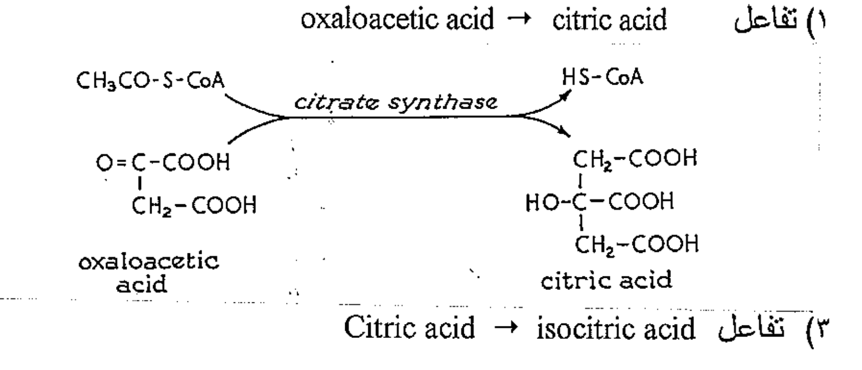
وبهذه الطريقة يمكن لكمية محفزة قليلة من حمض الـــ Oxaloacetic acid أن تقــوم بالأكسدة الكاملة لكمية كبيرة من حمض البيروفيك . وتمر ذرات الإيدروجين التي تــم نزعها في الخطوات المتعاقبة والتي يقوم بها حمض الســتريك إلــي منظومــة نقــل الإلكترون وبالتالي إلي الأكسوجين لتكون ماء . ويؤدي ذلك إلي إنتاج الــ ATP وعموما يمكن تقسيم دورة حمض الستريك أو دورة كريبس إلي أربعة مراحل رئيسية هي :

المرحلة الأولي Stage I :

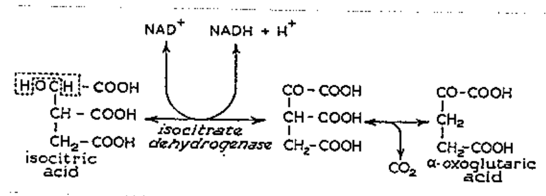
تنتقل مجموعة الأسيتيل لأسيتيل قرين الإنــزيم A (Acetyl co-emzyme A) إلي الأكسالوأسيتات Oxaloacetate لتكوين حمض الستريك Citric acid ويتم تحفيــز هذا التفاعل بواسطة إنزيم Citrate synthase (Condensing enzyme) ولا تشمل هذه العملية أي من الأكسدة Oxidation أو نزع مجموعة الكربوكســيل Decarboxylation ولكن يلزمها جزئ ماء لعمل تحليل مائي للرابطة بين مجموعة الأسيتيل وقــرين الإنــزيم A. وبهذه الطريقة فإن قرين الإنزيم A ـ الذي يوجد منه كمية قليلة فــي الأنســجة ـ

يتحرر ويصبح في إمكانه التفاعل مع البيروفات مرة أخري . ويقوم حمض الستريك في نفس الوقت بتعديل داخلي في الجزئ بحيث تهاجر مجموعة الكربوكسيل إلـي ذرة الكربون المجاورة ليعطي حمض الأيزوستريك Isocitric acid عن طريق حمض الأكونتيك acontic acid كمركب وسطي . ويعتبر إنزيم Aconitate hydratase (acontase)

١) تفاعل oxaloacetic acid → citric acid



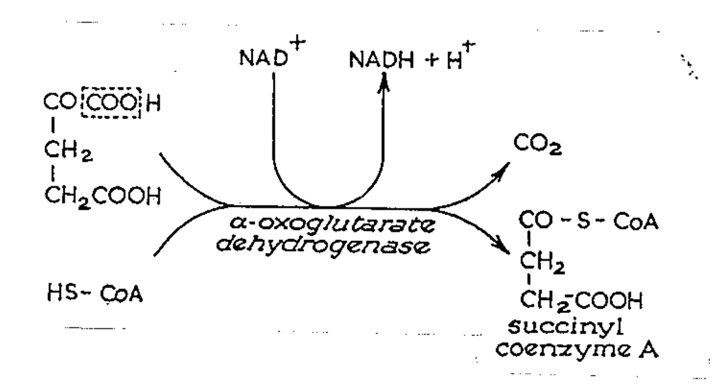
٣) تفاعل Citric acid → isocitric acid



المرحلة الثانية Stage II :

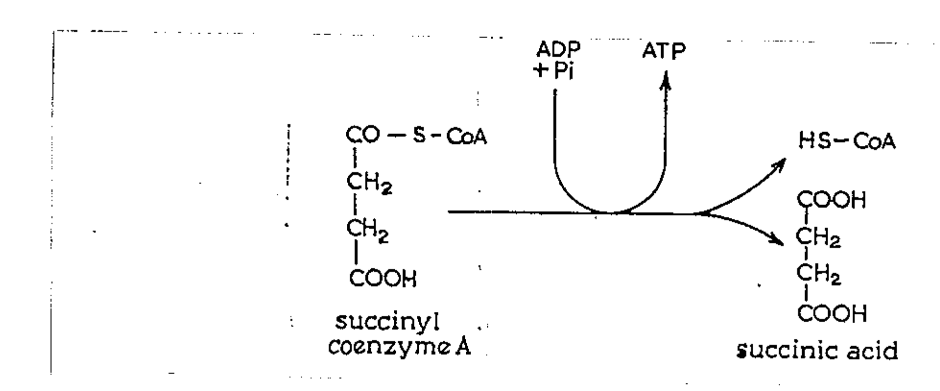
وفي هذه المرحلة يتم تحويل حمض الأيزوستريك Isocitric acid إلي حمض ألفا أكسالوجلوتاريك α - oxaloglutaric acid حيث يحدث له عملية أكسدة يعقبها عملية نزع مجموعة الكربوكسيل . ويحفز إنزيم Isocitric dehydrogenase كلا التفاعلين .

وبعد ذلك يحدث لحمض ألفا أكسالوجلوتاريك α - oxaloglutaric acid عمليــة نــزع مجموعة الكربوكسيل التأكسدي Oxidative decarboxylation مماثلة لعمليتي الأكســدة ونزع مجموعة الكربوكسيل التي تمت علي حمض البيروفيك . ويكــون إنــزيم ألفــا جلوتارات ديهيدروجينيز α -glutarate dehydrogenase هو المسئول عن هذا التفاعل



المرحلة الثالثة Stage III :

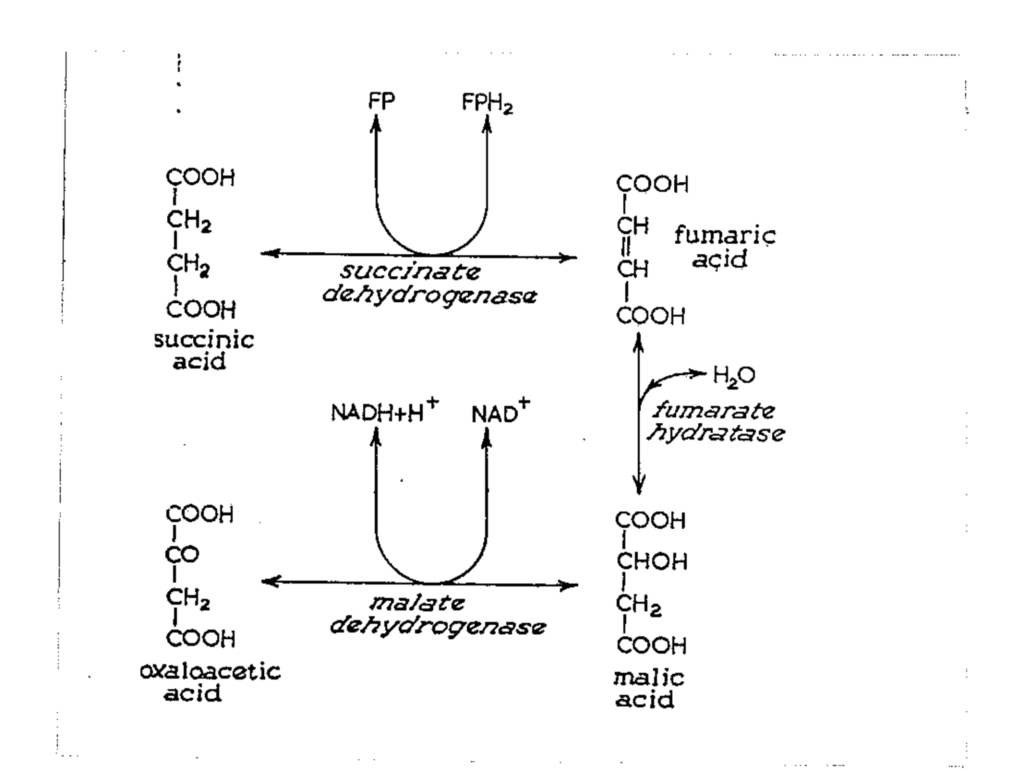
يتم إنشقاق الــ Succinil co-enzyme A وهو المركب النهائي الناتج فــي المرحلــة الثانية إلي حمض السكسينيك Succinic acid وقــرين الإنــزيم A (Coenzyme A) وتستخدم الطاقة الناتجة من هذا التحليل Hydrolysis في تكوين الــ ATP مــن الــــ AMP والفوسفور الغير عضوي وهو ما توضحه المعادلة التالية :



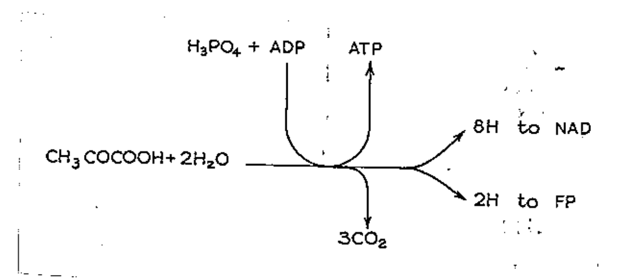
المرحلة الرابعة Stage IV :

وتشمل هذه المرحلــة تتــابع ثلاثــة تفــاعلات يــتم مــن خلالهــا أكســدة حمــض السكسينيك Succinic acid إلي حمض الأكسالوأسيتيك Oxaloacetic acid. يــتم نــزع

الإيدروجين Dehydrogenation بواسطة الفلافوبروتين المســمي Succinate dehydrogenase ليعطي حمض الفيومريك الغير مشبع Unsaturated Fumeric acid. ويأخــذ حمــض الفيومريك Fumeric acid في وجــود إنــزيم Fumarate hydrogenase أو Fumerase الماء ليعطي حمض الماليك Malic acid الذي يحدث لـــه عمليـــة نـــزع الإيـــدروجين بواسطة إنزيم الــ Malate dehydrogenase والــ NAD ليعطي حمــض الأكســالو أسيتيك Oxaloacetic acid ثم يرتبــط بجزيئ جديد من أســيتيل قــرين الإنــزيم A Acetyl coenzyme A وتعاد العملية مرة أخري . ويمكــن تصــوير تتــابع الثلاثــة تفاعلات التي تحدث خلال هذه المرحلة فيما يلي :



إن تتابع التفاعلات في دورة حمض الستريك توضح الإطار العام لهذا التتابع والذي يتم فيه إزالة ثاني أكسيد الكربون وأزواج من ذرات الإيدروجين علي طول الدورة . تنتقل ذرات الإيدروجين بواسطة منظومة إنتقال الإلكترون لترتبط بالأكســوجين الجزيئـــي . ويمكن تصوير ذلك بالمعادلة التالية :



فإذا إفترضنا أن نقل 2H أي ذرتين إيدروجين مـــن مركـــب الـــ NADH أو الـــ NADPH لتتحد مع نصف جزيئ من الأكسوجين ($\frac{1}{2}O_2$) ليعطي جزيئ مـــاء (H_2O) ينتج عنه ٣ جزيئات ATP . ويعطي الإنتقال من الفلافون بنفس الطريقـــة ٢ جزيـــئ ATP . من ذلك يمكن حساب أن خطوات الأكسدة التي يشملها تكسير جزيئ واحد من البيروفات تنتج الأتي من جزيئات الـــ ATP :

3 ATP	أكسدة البيروفات عن طريق الـــ NAD إلي Acetyl coenzyme A
3 ATP	أكسدة الأيزوسترات عن طريق الـــ NAD .
3 ATP	أكسدة α- oxoglutarate عن طريق الـــ NAD .
2 ATP	أكسدة السكسينات عن طريق الفلافوبروتين
3 ATP	أكسدة المالات malate عن طريق الـــ NAD .
14 ATP	المجموع الكلي لجزيئات الـــ ATP الناتجة .

ويجب إضافة جزيئ آخر من الـــ ATPالذي ينتج من تحويل الـــSuccinyl coenzyme A إلي حمض السكسينيك الحر Free succinic acid إلي هذا المجموع . وعليه يصـــحب أكسدة جزيئ من حمض البيروفيك تكوين ١٤ + ١ = ١٥ جزيئ مـــن الـــ ATP . ويبلغ كمية جزيئات الـــ ATP الناتجة من تحويل جزيئ جلوكوز إلي حمض بيروفيـــك في مسار إنحلال الجلوكوز Glycolysis تحت الظروف الهوائيـــة وأكســـدة حمـــض البيروفيك بعد ذلك في دورة حمض الستريك هي :

6 ATP	من تحويل الجلوكوز إلي جزيئين من حمض البيروفيك
30 ATP	من أكسدة ٢ جزيئ من حمض البيروفيك في دورة حمض الستريك
36 ATP	المجموع الكلي من جزيئات الـــ ATP الناتجة

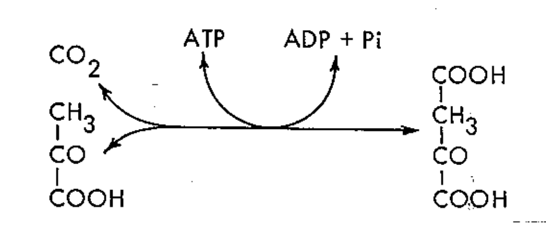
أما تحت الظروف اللاهوائية فيتحول الجلوكوز إلي حمض اللاكتيك مع إنتــاج ATP 2 فقط . وعليه فمن الواضح أنه ينتج كمية كبيرة من الطاقة النافعة عن طريق الأكسدة الكاملة لجزيئ الجلوكوز أكثر من مجرد إنشقاق جزيئ الجلوكوز إلي جــزيئين من مركب ثلاثي الكربون Trios compound .

وكما سبق أن ذكرنا تسمي أكسدة المادة المصاحب لفسفرة الـــ ADP إلي ATP عملية الأكسدة الفوســفورية Oxidative phosphorilation وتــتم هــذه العمليــة فــي الميتوكوندريا وتكون إنزيمات دورة حمض الستريك الموجودة فــي المســافات بــين الحواف وكذلك الإنزيمات المشاركة في نقل الإلكترون مرتبة في إطار مناســب فــي الحواف نفسها .

ويجب الإشارة أن تفاعلين من تفاعلات الدورة عبارة عــن تفــاعلات غيــر عكسية أي ذات إتجاه واحد وهي بالتحديد إنزيمات الـــ Oxidative decarboxylations لحمض البيروفيك وحمض الـــ α- oxoglutaric acid وحيث أنه لا يمكــن تجنــب هذين التفاعلين فإن دورة حمض الستريك تصبح غير عكسية Irreversible وبمعنــي آخر يمكن أن تستغل في تحليل حمض البيروفيك وأسيتيل قرين الإنزيم A وليس لتخليقها

تكوين حمض الأكسال أسيتيك Formation of Oxaloacetic acid :

إن أهم السمات التي تتميز بها دورة الأحماض ثلاثيــة الكربوكســيل Tricarboxylic acid cycle هي إمكان أكسدة أســيتيل قــرين الإنــزيم A فقــط عنــد تــوفر حمــض الأكســال أسيتيك Oxaloacetic Acid كي يرتبط به . وعليه يجب أن يكــون للأنســجة بعــض الوسائل للحفاظ علي هذا الحامض أو زيادته عند الضرورة لتوفيره للقيام بهذا الغرض. ويمكن تحقيق ذلك بإضافة ثاني أكسيد الكربون إلي البيروفات كما يتضح من المعادلة



أنه من المهم الإشارة إلي أن دورة حمض الستريك Citric acid cycle تشارك في أكسدة الدهون والأحماض الأمينية مثل مشاركتها في أكسدة الكربوهيدرات . ويتم تكسير الأحماض الأمينية لتكوين أسيتيل قرين الإنزيم A الذي يدخل دورة حمض الستريك ليتعامل معها بنفس القدر وبنفس الطريقة مثل الأسيتيل قرين الإنزيم A الناتج من البيروفات . ويمكن للعديد من الأحماض الأمينية من أن تجري عملية نقل مجموعة الأمين Transamination لإنتاج مكونات حمض الستريك فيكون الأسبارات Asparate الـ oxaloacetate ويكون الجلوتامات Glutamate الـ α - oxoglutamate

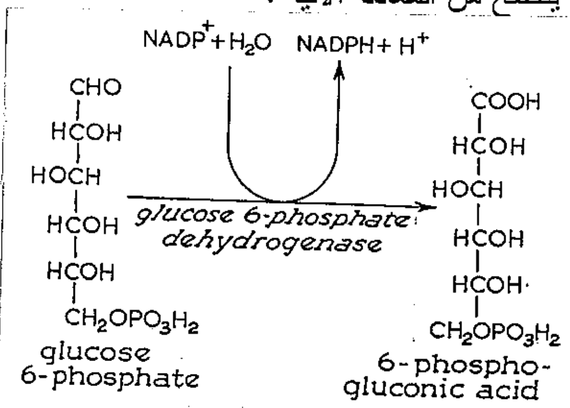
مسار البنتوزفوسفات
The Pentose Phosphate Pathway

إن الآلية التي تم وصفها أنفا ولو أنها هي الآلية الأساسية إلا أنها ليست الآلية الوحيدة التي يمكن للحيوان عن طريقها أكسدة الجلوكوز إلي ثاني أكسيد الكربون والماء مع إنتاج طاقة نافعة علي صورة مركب الـ ATP . ويعتبر مسار البنتوزفوسفات واحد من أهم السبل البديلة ذات الآلية الدورية Cyclic mechanism المشابهة لدورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل والتي يمكن فهمها جيدا عند الوضع في الإعتبار التفاعلات خطوة خطوة (ومن أجل التبسيط كل السكريات يمكن عرضها علي صورة السلسلة المستقيمة) .

ويمكن تقسيم دورة البنتوز فوسفات إلي مرحلتين هما :

الأولي : تحويل الهكسوز إلي بنتوز Conversion of hexose to pentose . وتتم علي خطوتين هما

١) وفيها يتحول السكر السداسي إلي سكر خماسي . حيث يتم أكسدة الـ Glucose 6-phosphate إلي 6 – phosphogluconic acid بمساعدة إنزيم Glucose-6-phosphate dehydrogenase والـ NADP كما يتضح من المعادلة الآتية :



٢) وفي ثاني خطوة لنزع الإيدروجين Dehydrogenation بواسطة الـ NADP يتم إستمرار أكسدة phosphogluconic acid – 6 إلي مركب وسطي غير ثابت يفقد ثاني أكسيد الكربون ليعطي سكر خماسي Pentose يسمي Pentolose 5-phosphate ويتم تحفيز هذا التفاعل بواسطة إنـزيم phosphogluconate dehydrogenase – 6 ونوضح ذلك بالمعادلة الآتية :

NADP⁺ → NADPH + H⁺ ; CO₂

$$\underset{\text{6-phosphogluconic acid}}{\begin{array}{c}COOH\\ HCOH\\ HOCH\\ HCOH\\ HCOH\\ CH_2OPO_3H_2\end{array}} \xrightarrow[\text{6-phosphogluconate dehydrogenase}]{NADP^+ \rightarrow NADPH + H^+} \begin{array}{c}COOH\\ HCOH\\ C{=}O\\ HCOH\\ HCOH\\ CH_2OPO_3H_2\end{array} \xrightarrow{-CO_2} \underset{\text{ribulose 5-phosphate}}{\begin{array}{c}CH_2OH\\ C{=}O\\ HCOH\\ HCOH\\ CH_2OPO_3H_2\end{array}}$$

ويمكن إجمال التفاعلين بالمعادلة التالية :

$$\begin{array}{c}CHO\\ HCOH\\ HOCH\\ HCOH\\ HCOH\\ CH_2OPO_3H_2\end{array} \xrightarrow[2NADP^+ \rightarrow 2NADPH + 2H^+]{H_2O \rightarrow CO_2} \begin{array}{c}CH_2OH\\ C{=}O\\ HCOH\\ HCOH\\ CH_2OPO_3H_2\end{array}$$

ويقبل الـ Pentolose 5-phosphate التحول إلي مجموعة أخري مـن السـكريات الخماسية (البنتوزات Pentoses) مثل الـ Xylulose 5-phosphate بمساعدة إنزيمات الـ Epimerase .

الثانية : تحويل البنتوز إلي هكسوز Conversion of pentose to hexose :

يمكن تحويل البنتوز من الناحية النظرية إلي هكسوز عن طريق عكس التفاعلات السابقة . ويتحقق ذلك التحول من الناحية التطبيقية بسلسلة معقدة من إعادة الترتيب بين العديد من جزيئات البنتوز . وفيما يلي وصف مختصر لثلاثة أنواع رئيسية من التفاعل :

١) نقل مجموعة الكيتون Transketolation :

وهو تفاعل يتم بين ٢ جزئ من سكر فوسفات tow sugar phosphate moleculs وفيها يتم نقل مجموعة ($CO - CH_2OH$ -) من جزئ إلي آخر ففي هذه الطريقة مثلا يمكن أن يتفاعل ٢ جزئ بنتوزفوسفات معا لإعطاء Triose phosphate و Heptose phosphate أي

$$C_5 + C_5 \leftrightarrows C_3 + C_7$$

٢) نقل مجموعة ألدهيد Transaldolation :

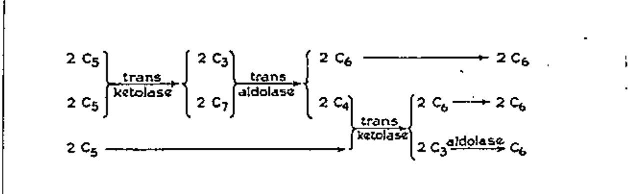
تفاعل مشابه للسابق وفيه يكون الوحدة المنقولة هي ($CHOH - CO - CH_2OH$ -) يتفاعل كل من Triose phosphate و Heptose phosphate الناتج من التفاعل السابق معا لإنتاج Hexose phosphate و Tetrose phosphate

$$C_3 + C_7 \leftrightarrows C_4 + C_6$$

٤) وأخيرا يمكن إستخدام تفاعل الألدوليز Aldolase reaction لإتحاد ٢ جزئ من الـ Triose phosphate لإنتاج جزئ Hexose diphosphate

$$C_3 + C_3 \leftrightarrows C_6$$

ويمكن إستخدام التفاعلات الثلاثة السابقة في تحويل البنتوز تحويلا كميا إلي هكسوز بالطريقة التالية :



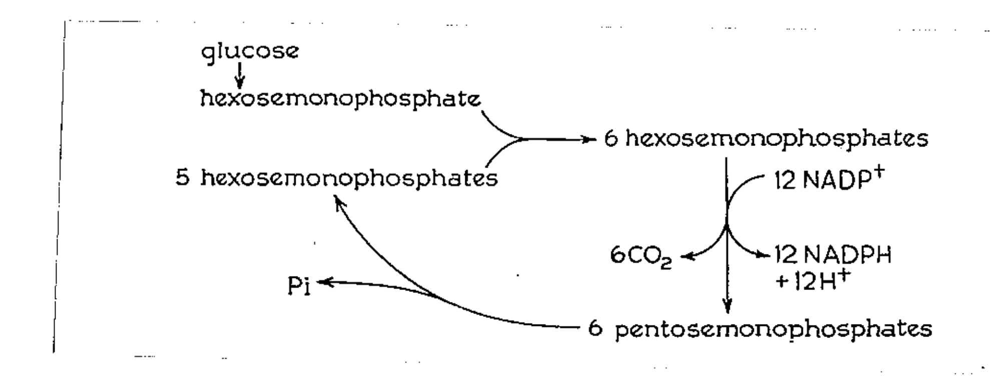
شكل يلخص تفاعلات نقل الكيتون **Transketolation** والألدهيد **Transaldolation**

من ذلك يتضح أنه من المناسب أن نأخذ ٦ جزيئات بنتوز فوسفات ترتب في أزواج كما هو مبين في الشكل . إثنين من هذه الأزواج أجري لهما عملية نقل الكيتون **Transketolation** إستتبعها عملية نقل الألدهيد **Transaldolation** وينتج عن ذلك

تكوين ٢ هكسوز فوسفات Hexose phosphate و ٢ تتروزفوسفات Tetrose phosphate وإجري علي الأخيـــرة (٢ تتروزفوســـفات Tetrose phosphate) مـــع زوج البنتـــوز فوسفات الباقية عملية نقل الكيتون **Transketolation** لتعطـــي ٢ هكســـوز فوســـفات Hexose phosphate و ٢ ترايوزفوسفات Triose phosphate وتتحد الأخيـــرة(الـــــ ٢ ترايوزفوسفات Triose phosphate) معا تحت تأثير إنزيم الألدوليز Aldolase لتعطـــي Fructose 1,6 - phosphate الذي يتم تحليله مائيا hydrolysis بواســـطة إنـــزيم الـــــ Fructose 1,6 - phosphatase ليعطي هكسوز آخر أحادي الفوسفات . وبذلك يكـــون ناتج هذه التفاعلات كلها تحويل ٦ جزيئات من السكر الخماسي إلي ٥ جزيئـــات مـــن السكر السداسي أي :

$$6C_5 \rightarrow 5C_6$$

وفي مسار البنتوز فوسفات يمكن أكسدة الـــ ٦ هكسوز أحـــادي الوســـفات لتعطـــي ٦ بنتوز أحادي الفوسفات و $6CO_2$. ويعاد تحويل الـــ ٦ بنتوز أحادي الفوسفات إلي ٥ هكسوز أحادي الفوسفات . ويمكن للأخير الإرتباط بجزئ جديد من الهكسوز أحـــادي الفوسفات وبدء الدورة مرة أخري . ويمكن تصوير ذلك بالمعادلة :



وتتلخص تأثير التغاعلات الكلية في إحداث أكسدة كاملة لجـــزئ الجلوكـــوز . غير أن هناك شك فيما إذا كان مسار السكر الخماسي (البنتوز فوسفات) يقوم أساســـا علي أنه مصدر للطاقة . ففي الثدييات فإنه يكون مهما من ناحية تحويل الـــــ NADP إليNADPH طالما أن عدد كبير من منظومات تفاعلات التخليق تحتاج إلـــي كميـــات كبيرة من الـــ NADPH .

إنه من الصعب التأكد أي نسب من الجلوكوز تتأكسد في النسيج الخلوي عــن طريق مسارات تحليل السكر والبنتور فوسفات علي التوالي . غيــر أنـــه يبــدو مــن المحتمل علي أي حال أن مسار البنتوز فوسفات يكون مهما في الكبد وقشرة غدة فــوق الكلية . ويبدو أن العضلات من ناحية أخري تستخدم مسار تحليل الجلوكوز .

تخزين الكربوهيدرات ــ تكوين وتكسير الجليكوجين

Storage of Carbohydrate – Glycogem synthesis and breakdown

تعني بعض أليات تمثيل الكربوهيدرات بتخــزين الجلوكــوز . وهــي عمليــة أساسية حيث بدونها تصبح الخلايا والأنسجة المختلفة مغمورة بالجلوكوز الزائــد بعــد تناول الغذاء وهضمه وإمتصاصه . في الوقت التي تعاني هذه الأنســجة مــن نقــص الجلوكوز في الأوقات الأخري . ويصبح من غير الممكن تراكم الجزيئات الصــغيرة بكميات كبيرة . فمثلا يبلغ كمية المخزون من الكربوهيدرات في كبد الإنســان البــالغ وزنه ٨, ١ كيلو حوالي ١٠٠ جم . فإذا كان التخزين علي صورة جلوكوز فإن تركيزه داخل خلايا الكبد يبلغ ٣, مول وهو ما يوازي ضعف الضغط الأسموزي داخل الخلايا مما يكون له نتائج وخيمة . وعليه يكون من المفيد للكائن الحي تخزين الجلوكوز علي صورة جليكوجين وهو بوليمر من الجلوكوز ذو وزن جزيئي عالي وضغط أســموزي منخفض . ويتم تخليق الجليكوجين من وحدات جلوكوز بالطريقة التالية :

يتحول الجلوكوز إلي جلوكوز ٦ــ فوسفات بواســطة إنــزيم الجليكــوكينيز Glycokinase . ينتقل شق الفوسفات من الموقــع ٦ إلــي الموقــع ١ علــي جزيــئ الجلوكوز وذلك تحت تأثير إنزيم فوسفوجلوكوميوتيز Phosphoglucomutase كما هو موضح في المعادلات التالية :

glucose
glucokinase
ATP ADP
glucose 6-phosphate
phosphoglucomutase
glucose 1-phosphate
UDPG pyrophosphorylase
UTP PPi
UDPG

يتحد الجلوكوز ١- فوسفات Glucose 1-phosphate مع اليوريدين ثلاثي الفوسـفات Uridine triphosphate (UTP) ليكون مركب اليوريدين داي فوسفو جلوكـوز أي الـ Uridine diphosphoglucose (UDPG) تحت تأثير إنزيم UDPG pyrophosphorylase مع خروج البيروفوسفات pyrophosphate (PP_i) ويمكن للـ (UDPG) مـن نقـل جزئ الجلوكوز إلي نهاية سلسلة الجليكوجين الموجـودة تحـت تـأثير إنـزيم الـ Glycogen – UDP glycosyl transferase كما هو موضح في المعادلة التالية :

CH₂OH ... O-UDP + HO ... O ... O ... O···

↓

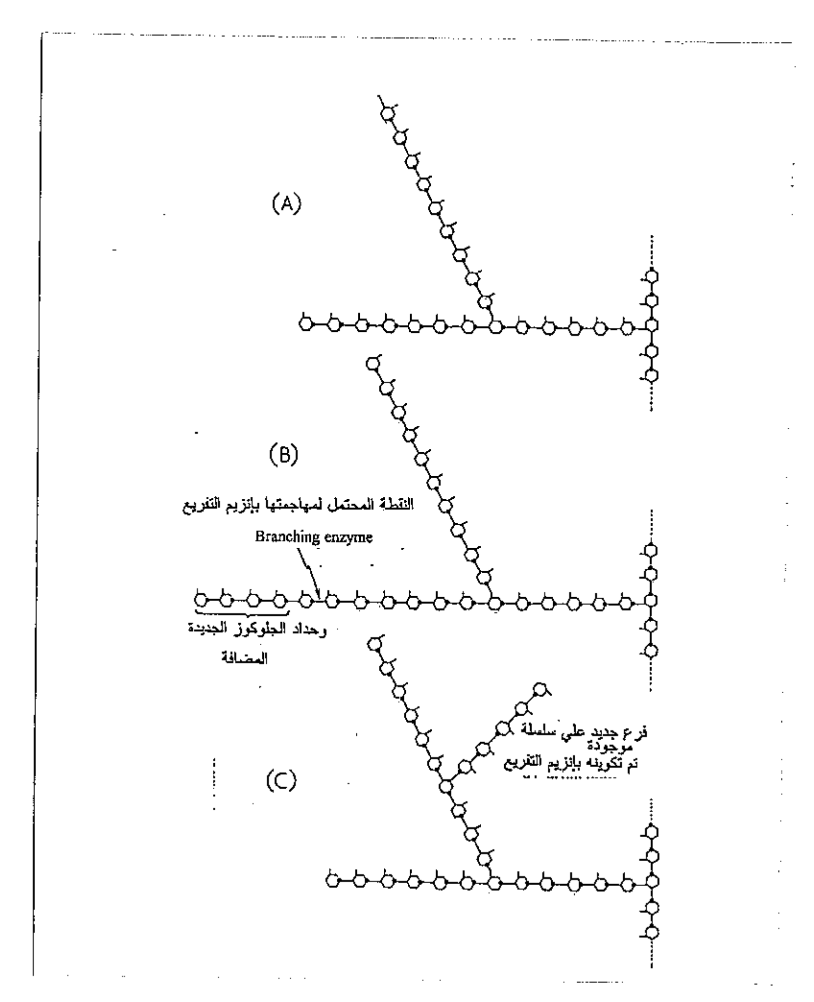
UDP + HO ... O ... O ... O ... O···

وفي النهاية يمكن تحويل الـ UDP إلي UTP بنقل مجموعة الفوسفات من الـ ATP

$$UDP + ATP \leftrightarrows UTP + ADP$$

وبهذه الطريقة يمكن إمتداد سلسلة الجليكوجين الموجودة فعلا بوحدة جلوكـوز بشـكل مكرر كل مرة . ويستهلك ٢ جزئ ATP لكل إمتـداد سلسـلة الجليكـوجين بوحـدة جلوكوز واحدة . حيث يستهلك جزيئ من الـ ATPعند تكوين جلوكوز ٦ ـ فوسفات والآخر لإعادة تكوين الـ UTP . ويتميز الجليكوجين بتركيبه الكثير التفريـع . ويـتم هذا التفريع نتيجة لوجود رابطة (α- 1,6) بالإضافة إلي الرابطة (α- 1,4) الأكثر شيوعا . وعليه يشمل تكوين الجليكوجين تكوين فروع جديدة بالإضـافة إلـي إمتـداد الفروع الموجودة أصلا ويتحقق هذا عن طريق إنـزيم التفريـع Branching enzyme الذي يقوم بكسر الرابطة الطرفية ـ المحتوية علي العديد من وحـدات الجلوكـوز ـ للنهاية الحرة للسلسلة الموجودة وإعادة ربطها بواسطة الرابطـة (α- 1,6) لجـزئ الجلوكوز في وسط سلسلة أخري . وتمتد الفروع الأخري الموجودة عن طريق إضافة

جزيئات جلوكوز جديدة . وتصبح قابلة لمهاجمة إنزيم التفريع كلما زادت طولا وفي هذه الحالة يعمل إنزيم التفريع علي غرس قطعة طرفية لبدء تكوين فروع جديدة . وبذا يمتد الجزئ دون أن يفقد تركيبه المميز . ويوضح الشكل التالي الطريقة التي يعتقد أن تكوين الجليكوجين يتم بها . وفيها يمثل كل شكل سداسي وحدة من الجلوكوز أما النقط الموجودة علي أحد أركانه فتوضح مكان ذرة الكربون رقم ١



الشكل A : يوضح ٢ من السلاسل في جزئ الجليكوجين الموجود

الشكل B : واحدة من هذه السلاسل يزداد طولها عن طريق إضافة ٤ وحدات جلوكوز ترتبط كل واحدة منها بما تسبقها برابطة (α- 1,4)وتصبح السلسلة الممتدة بهذه الطريقة سهل مهاجمتها بواسطة إنزيم التفريع .

الشكل C : يري إزالة الخمسة وحدات الموجودة في طرف الوحدة الممتدة تم ربطها في وسط سلسلة أخري بواسطة رابطة (α- 1,6)

ويتم تحفيز تكسير الجليكوجين بواسطة إنزيم الفوسفوريليز Phosphorylase ويتم هذا التفاعل بالإنحلال الفوسفوري Phosphorolysis حيث تنشق الرابطة الموجـــودة بـــين الجلوكوز الطرفي والوحدة المجاورة لها وذلك بإدخال الفوســفور الغيــر عضـــوي . وبهذه الطريقة يمكن تقصير سلسلة الجليكوجين بوحدة جلوكوز في كل مرة . ويلاحظ أن هذا التفاعل يكون عكسي في المعمل in vitro أما فـــي الأنســـجة in vivo يكـــون تركيز الجلوكوز ١ – فوسفات بالنسبة للجليكوجين والفوسفور الغير عضوي منخفض في العادة بدرجة أن جهد تأثير إنزيم الفوسفوريليز يكون غير ذي أهمية .

ويهاجم إنزيم الفوسفوريليز الرابطة (α- 1,4) في الجليكـــوجين فقـــط ولا تســـتطيع مهاجمة الرابطة (α- 1,6) عند نقط التفريع . كما أنه لا يستطيع تفاديها ومهاجمـــة الرابطة (α- 1,4) الموجودة خلفها . ونتيجة لذلك يمكن أن يحدث الإنحلال الكامـــل للجليكوجين عندما توجد آلية أخري تستطيع التعامـــل مـــع الرابطـــة (α- 1,6) . ويحدث ذلك نتيجة تأثير إنزيم آخر يعرف بإنزيم عدم التفريع Debranching enzyme الذي يستطيع تحليل هذه الرابطة وبالتالي يسمح لإنزيم الفوسفوريليز مـــن إســـتمرار مهاجمة السلسلة .

ويمثل الشكل التالي تصوير العملية التي يظن حدوث تكسير الجليكوجين عن طريقها ويوضح الشكل D :

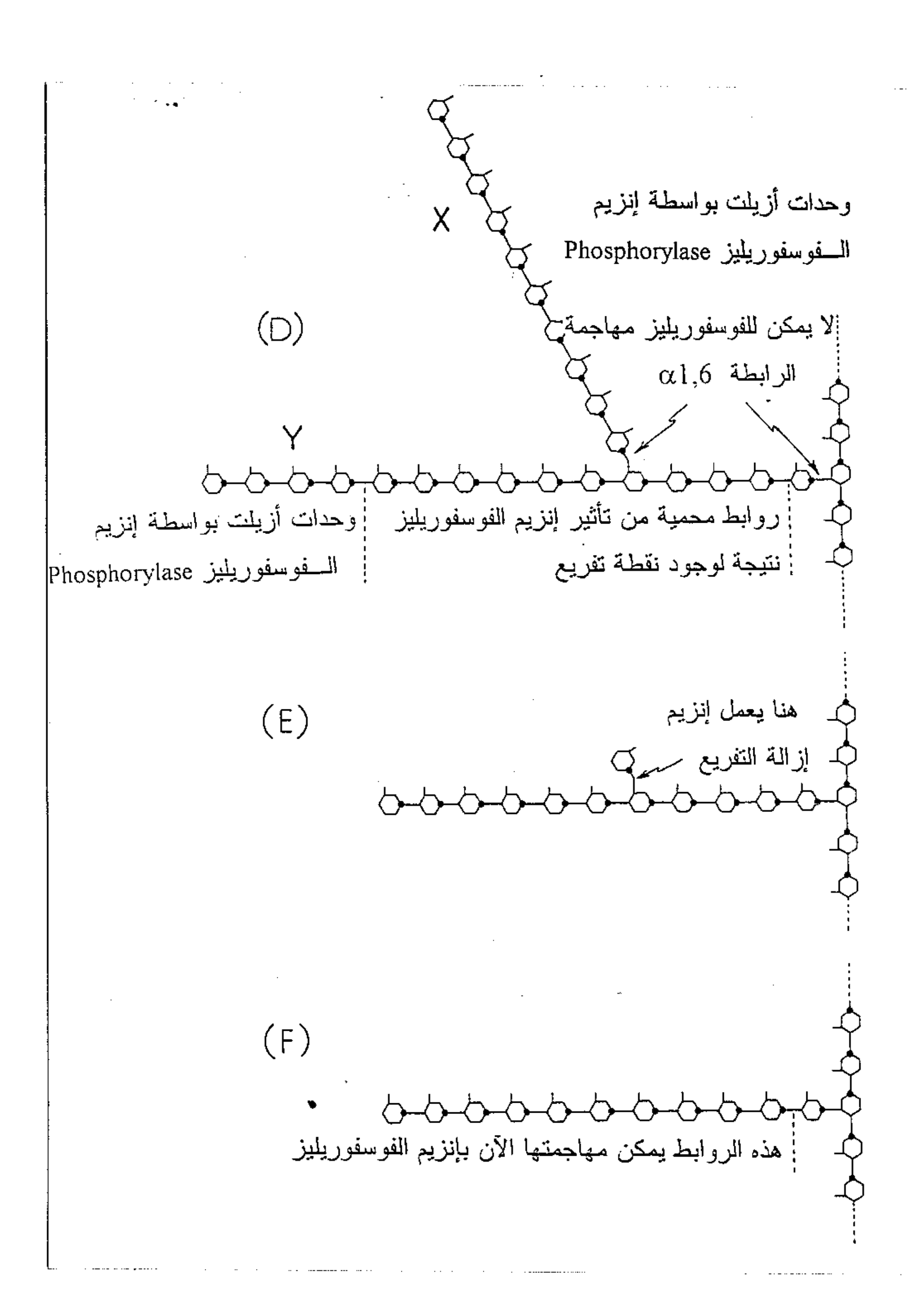
وجود سلسلتين X و Y في جزئ الجليكوجين : تمثل السلسلة X سلسلة مكونه لفرع مرتبطة بالسلسلة الأصلية Y برابطة (α- 1,6) . ويمكن مهاجمة النهاية الحرة لكلا السلسلتين بإنزيم الفوسفوريليز . غير أنه يتم إعاقة عمل الإنزيم في المنطقة حول نقطة التفريع حيث لا يستطيع مهاجمة الرابطة (α- 1,6) نفسها كما لا يمكن لها تخطيها ومهاجمة الرابطة الرابطة (α- 1,4) الموجودة خلفها علي السلسلة الأصلية . بالإضافة لمهاجمة نفس الرابطة عند النهاية الحرة للسلسلة الأصلية (Y) ويتم تثبيطها كلما إقتربت من الوحدات القريبة من نقطة التفريع . وبهذه الطريقة لا يمكن لإنزيم الفوسفوريليز أن يعمل علي إتمام التكسير الكامل لجزئ الجليكوجين . ولكنه يمكن تقليم نهايات السلاسل بالطريقة التي في الشكل (E)

كما يبين الشكل (E) :

إمكانية مهاجمة السلسلة المقلمة بهذه الطريقة بواسطة إنزيم عدم التفريع debranching enzyme الذي يقوم بتحليل الرابطة (α- 1,6) عند نقطة التفريع وبذلك تترك السلسلة الغير مقلمة أقل حماية نتيجة وجود نقطة التفريع وبالتالي تصبح مفتوحة لمهاجمة إنزيم الفوسفوريليز .

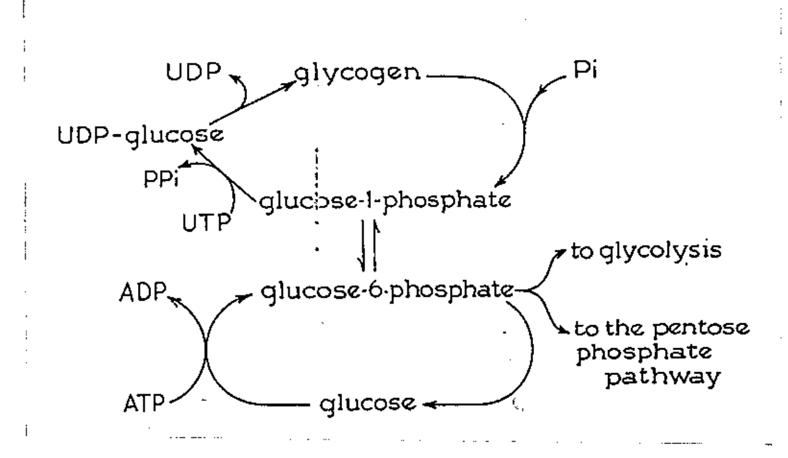
وبالتالي يوضح الشكل (F) :

إمكانية تكسير جزئ الجليكوجين كلية بالتأثيرات المتتابعة لكل من إنزيم الفوسفوريليز وإنزيم عدم التفريع



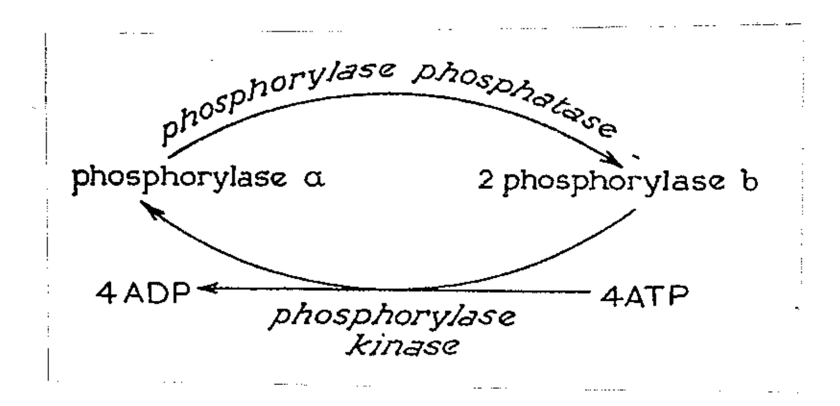
X
وحدات أزيلت بواسطة إنزيم
الـــفوسفوريليز Phosphorylase
(D)
لا يمكن للفوسفوريليز مهاجمة
الرابطة α1,6
Y
وحدات أزيلت بواسطة إنزيم
الـــفوسفوريليز Phosphorylase
روابط محمية من تأثير إنزيم الفوسفوريليز
نتيجة لوجود نقطة تفريع
(E)
هنا يعمل إنزيم
إزالة التفريع
(F)
هذه الروابط يمكن مهاجمتها الآن بإنزيم الفوسفوريليز

ويمكن تلخيص تكوين وتكسير الجليكوجين كما يأتي :



ويجدر الإشارة إلي أن تكوين الجليكوجين من الجلوكوز أو مـــن الجلوكـــوز فوســـفات يشمل فقد الـــ ATP مع عدم تكوينه بالعملية العكسية .

ويمكن أن يوجد إنزيم الفوسفوريليز في الأنسجة علـــي الصـــورة النشـــطة (a) أو علـــي الصورة الغير نشطة (b) . ولإنزيم الفوسفوريليز النشط وزن جزي ٥٠٠ ألف ويتحول إلي جـــزيئين من إنزيم Phosphorylase b الغير نشط (كل منهما ذو وزن جزيئي ٢٥٠ ألف) تحت تأثير إنـــزيم Phosphatase rupsuring enzyme (PR enzyme) , phosphorylase phosphatase ويمكن عكس هذا التحول بإعادة فسفرة الإنزيم بواسطة الـــ ATP في وجـــود إنـــزيم الفوسفوكينيز Phosphokinase كما يتضح من الشكل التالي :



ويمكن الإسراع في عملية إعادة التنشيط بصفة عامة في وجود Cyclic 3' : 5' – AMP ويمكن فقد تنشيط Inactivate فوسفوريليز الكبد (ذو الـــوزن الجزيئـــي ٢٥٠ ألـــف)

وإعادة تنشيطه بنفس الطريقة بالضبط ما عدا عدم وجود أي تغيير في الوزن الجزيئي للإنزيم في العملية . وقد تعتمد كمية إنزيم الفوسفوريليز المنشط في كلا النسيجين علي كمية وجود الـ $Cyclic\ 3':5'-AMP$.

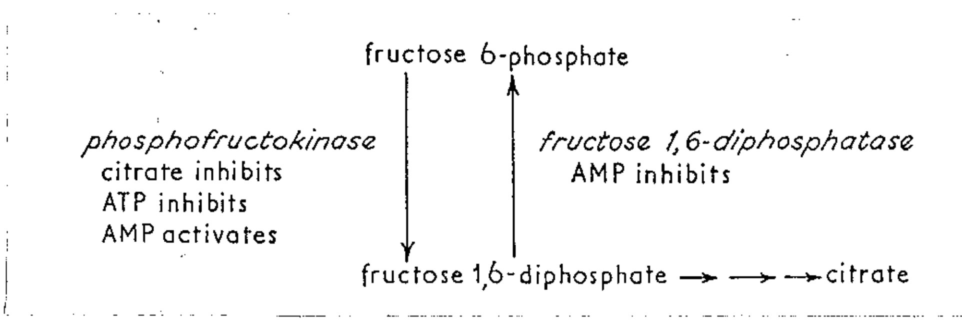
ويتكون الـ $Cyclic\ 3':5'-AMP$ من الـ ATP تحت تأثير إنـزيم الـ Adenyl cyclase الذي يتم تنشيطه بالأدرينالين . . وعليه يكون الأدرينالين هو العامل المساعد لتكوين إنزيم الفوسفوريليز وبالتالي تشجيع تكسير الجليكوجين .

تنظيم إنتاج الـ ATP :

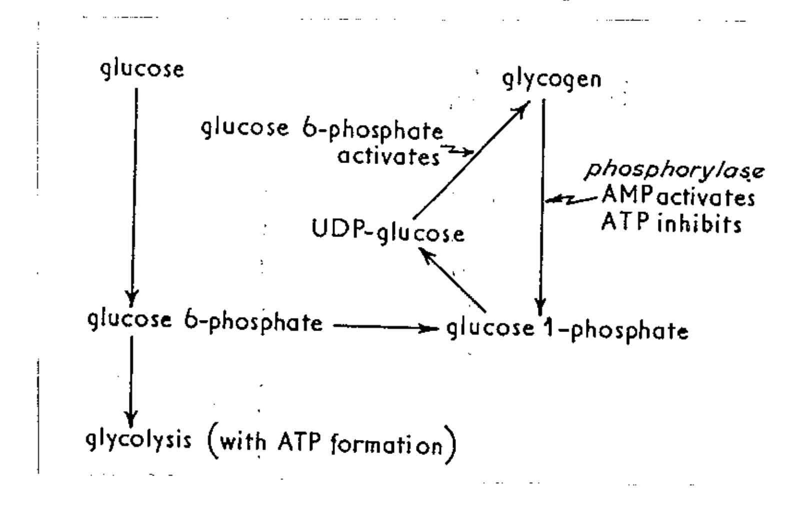
يتم تنظيم معدل عمل كل من إنحلال الجلوكوز ودورة حمض الستريك ومسارات التمثيل الغذائي الأخري مستوي نواتجها وهي الـ ATP في هذه الحالة . وعليه يتحدد معدل إنحلال السكر طبيعيا بمعدل حدوث إبطاء خطواته وهي تحويل الفراكتوز ٦ ـ فوسفات إلي الفراكتور ١,٦ ـ فوسفات ويعتبرإنزيم الفوسفوفراكتوكينيز Phosphofructokinase الذي يقوم بتحفيز هذا التفاعل إنزيم منظم يتم تثبيط نشاطه بواسطة الـ ATP وزيادة نشاطة بواسطة الـ AMP والفوسفور العضوي (P_i) . وعليه فإن لزيادة الطلب علي الطاقة مع إستنزاف الـ ATP وتراكم الـ AMP والفوسفور العضوي تأثير لبدء إنحلال الجلوكوز وبالتالي إتاحة كمية أكبر من الـ ATP . وعلي العكس من ذلك إذا إنخفض طلب الخلية علي الطاقة يبطؤ تراكم الـ ATP . وبينما تبدو تأثر هذه الآلية الرئيسية في تنظيم معدل إنتاج الـ ATP بعملية إنحلال السكر ودورة حمض السيتريك بعدد من المنظمات الأخري . فمثلا يؤدي تراكم السترات التي تتكون نتيجة زيادة سرعة عملية إنحلال السكر أكثر من دورة حمض الستريك إلي تثبيط إنزيم الفوسفوفراكتوكينيز وبالتالي تعطيل عملية إنحلال السكر .

ويمكن للمرئ أن يتوقع أنه يتم تنظيم التخليق الحيوي للجلوكوز بطريقة يتم تثبيطها بالظروف الملائمة لعملية إنحلال السكر . وعليه فبينما يسرع الـ AMP عملية تحويل الفراكتور ٦ ـ فوسفات إلي الفراكتوز ١,٦ ـ فوسفات أثناء عملية إنحلال السكر (الذي يتم تحفيزها بإنزيم الفوسفوفراكتوكينيز) فإن تثبيطه يتم بالتفاعل

العكسي (الذي يتم تحفيزه بإنزيم فراكتوز داي فوسفاتيز) كما يتضح من المعادلة الآتية التي توضح تنظيم الـ AMP للتحول المتبادل بين الفراكتور ٦ ـ فوسفات إلي الفراكتوز ١,٦ ـ فوسفات وهو مفتاح التفاعلات الخاصة بنحليل وتكوين الكربوهيدرات .



وينظم التحول بين الجليكوجين والجلوكوز ١ ـ فوسفات بنفس الطريقة . حيث يتم تنشيط إنزيم الفوسفوريليز الذي يحفز تكسير الجليكوجين بواسطة الـ AMP (الذي يكون متوفرا عندما يصبح إمداد الطاقة أكثر من معدل الطلب عليها) . ومن ناحية أخري يتم تثبيط إنزيم الـ Glycogen synthesase الذي يقوم بتحويل الـ UDP glucose إلي جليكوجين وبذلك يتراكم الجلوكوز ٦ ـ فوسفات الناتج من كل من فسفرة الجلوكوز وتكوين السكريات الأحادية من اللاكتات . ويوضح الشكل التالي العوامل المنظمة لنشاط الإنزيمات الفاعلة في عمليات التحول المتبادل بين الجليكوجين والجلوكوز .



الأكسدة المباشرة للجلوكوز Direct oxidation of glucose :

لا يمكن أكسدة الجلوكوز إلي حمض الجلوكونيك في الخلايا الحيوانية . ولكن تحتوي خلايا بعض الكائنات الحية الدقيقة مثل *Penicillium notatum* علي إنزيم الجلوكوز أكسيديز Glucose oxidase أو (Notatin)الذي يحدث تلك الأكسدة مع تكوين بيروكسيد الإيدروجين Hydrogen peroxide بالطريقة المبينة بالمعادلة التالية .

$$C_6H_{12}O_6 + H_2O + O_2 \rightarrow C_6H_{12}O_7 + H_2O_2$$

ويشيع إستعمال هذا الإنزيم الآن للكشف عن وتقدير الجلوكوز في المواد البيولوجية مثل البول .

التمثيل الضوئي
Photosynthesis

تتميز عملية التمثيل الضوئي في النباتات الخضراء بشدة تعقيدها غير أنه يمكن إعطاء فكرة عن الإطار العام لها . وتنقسم العملية إلي تفاعلين هما :

١) تفاعل الضوء Light reaction

٢) تفاعل الظلام Dark reaction

ويحدث تفاعل الضوء في حبيبات الكلوروفيل وهي حبيبات الخلية التي تكون أكبر قليلا من الميتوكوندريا . وهما متشابهين في كونهما محاطين بغشاء مزدوج وفي إحتوائهما علي صبغات الفلافوبروتينات والسيتوكروم وكميات قليلة من الـ DNA وفي كونهما مكان تكوين الـ ATP . ويختلف الكلوروفيل عن الميتوكوندريا في قدرة الأولي علي إنتاج الأكسوجين بدلا من إستهلاكه . وكذا في إحتوائها علي الكلوروفيل وصبغة الـ Ferredoxin التي تحتوي علي الحديد .

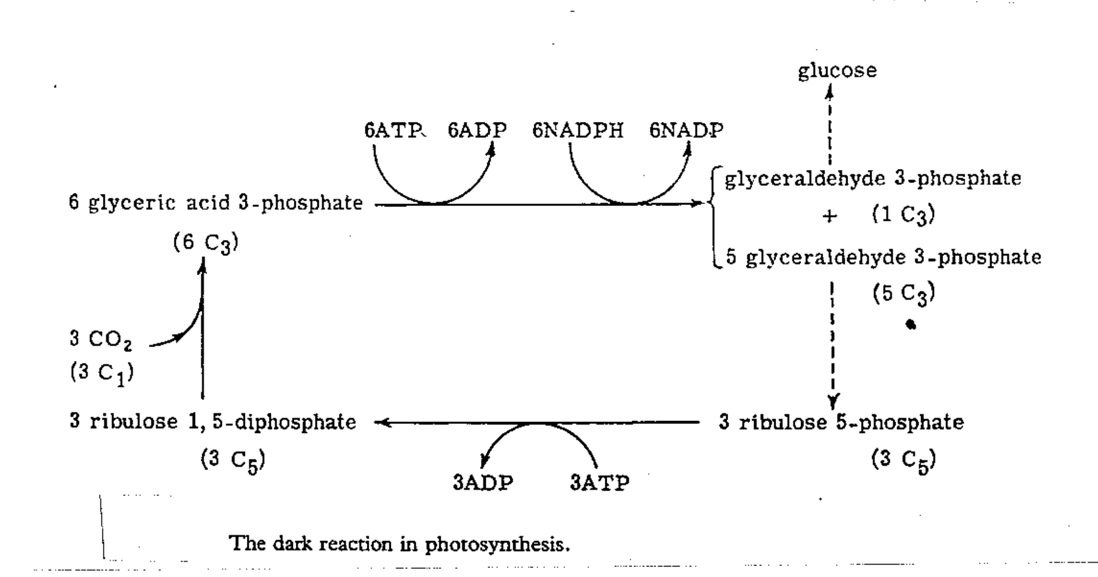
وتتكون الكلوروبلاست أو حبيبات الكلوروفيل من صفائح متوازية من الليبوبروتين والتي توجد في مساحات أكثر كثافة تسمي Grana تحتوي علي جزيئات من الكاروتين والكلوروفيل والليبيدات مرتبة في صفوف محاطة من أعلي إلي أسفل بطبقة مزدوجة من جزيئات البروتين . وتشمل هذه البروتينات مركبات إنزيمية لنقل الإلكترونات المخلقة ضوئيا Photosynthetic electron transport ولإختزال ثاني أكسيد الكربون .

ويؤدي إثارة الكلوروفيل بالضوء بدء سلاسل معقدة من التفاعلات التي تؤدي إلي إنشقاق الماء Splitting of water وخروج الأكسوجين الجزيئ Molecular oxygen

$$H_2O \rightarrow H^+ + \tfrac{1}{2}O_2 + 2e^-$$

وتستعمل أيونات الإيدروجين والإلكترومات في تكوين الـ ATP من الـ ADP وفي إختزال الـ NADP إلي الـ NADPH

وفي تفاعل الظلام يتم تثبيت ثاني أكسيد الكربون وتوضح تفصيل تفاعل الظلام الخاصة بالتمثيل الضوئي :



The dark reaction in photosynthesis.

يتفاعل جزئ من ثاني أكسيد الكربون مع جزئ من Ribulose 1,5 – diphosphate لإنتاج ٢ جزئ من الـ Glyceric acid 3 – phosphate جيث يتم إختزالها بعد ذلك إلي ٢ جزئ Glyceraldehyde 3 – phosphate بمساعدة ٢ جزئ من كل من الـ ATP والـ NADPH التي تكون قد تكونت في تفاعل الضوء . ومن بين الـ ٦ جزيئات من الـ Glyceraldehyde 3 – phosphate التي تتكون بهذه الطريقة يستخدم جزئ منها ليتحول إلي جلوكوز بتفاعلات عكسية لتفاعلات إنحلال الجلوكوز بينما تكون الخمسة جزيئات الباقية ٣ جزيئات من الـ Ribulose 1,5 – diphosphate الذي يمكنه التفاعل مع جزئ جديد من ثاني أكسيد الكربون . وتكون النتيجة النهائية لتفاعلات الضوء والظلام هو تثبيت ثاني أكسيد الكربون مع إنتاج الأكسوجين الجزيئي والجلوكوز .

الليـــــــــــبيدات
The Lipides

يطلق إصطلاح الليبيدات علي تلك المواد الموجودة فـــي الطبيعـــة والواســـعة الإنتشار التي تتميز بكونها لا تذوب في الماء ولكنها تذوب في المذيبات الدهنيـــة مثـــل الكلوروفورم والإيثير والبنزين والكحول المغلي . وهي محددة في مجموعة الليبيـــدات التي تستخدم في أجسام الحيوانات . وتكون الليبيدات إسترات (الإسترات هـــي أمـــلاح للأحماض العضوية) للأحماض الدهنية أو لمواد لها القدرة علي تكـــوين إســـترات . والليبيدات مركبات واسعة الإنتشار في الطبيعة حيث توجد في النباتـــات والحيوانـــات وتوجد بعض مجاميع الليبيدات مثل الفوسفاتيدات Phosphatides والإستيرولات Sterols في خلايا كل الكائنات الحية حيث تكون مع الكربوهيدرات والبروتينات الجـــزء الهـــام من المركب الغروي للبروتوبلازم . ويوجد المركبات الليبيدية أيضا في المخ والأنسجة العصبية بكميات كبيرة مما يشير إلي أنها تلعب دورا هاما في الكائنات الحية . وتمثل بعض الليبيدات الأخري مثل الدهون والزيوت الصورة الأساســـية لتخـــزين الكميـــات الزائدة من الغذاء المتناول . وتتكون من الغذاء ومن نواتج التمثيل الغذائي لكـــل مـــن الكربوهيدرات والبروتينات حيث تخزن في مخازن الدهن كالنسيج الضام تحت الجلـــد والنسيج الضام بين العضلات والأنسجة الدهنية في الأحشاء وحول المناسل . وتعمـــل الليبيدات كمادة عازلة للحرارة وكمخزن لإمداد الطاقة .

تقسيم الليبيدات Classification of lipids :

ويمكن تقسيم الليبيدات إلي ثلاثة مجاميع رئيسية كما يأتي :

أولا : الليبيدات البسيطة Simple Lipides :

وهي عبارة عن إسترات لإحماض العضوية مع كحـــولات معينـــة . ويمكـــن تقسيمها حسب طبيعة الكحولات المكونه لها إلي :

١) **الدهون والزيوت Fats and oils** : وهي إسترات للأحمـــاض الدهنيـــة مـــع الجلسرين . والزيوت عبارة عن دهون سائلة علي درجة حرارة الغرفة .

٢) **الشموع Waxes** : وهي إسترات الأحماض الدهنية مع الكحولات الأليفاتيـــة طويلة السلسلة . أو مع الكحولات الحلقية . ويمكن تقسيمها إلي :

I . الشموع الحقيقية　　III. إسترات فيتامين A وكاروتينولاته

IIإسترات الكولستيرول　　IV . إسترات فيتامين D

ثانيا : الليبيدات المركبة أو المعشقة Compound or Conjugated Lipids :

وهي إسترات الأحماض الدهنية تنتج عند تحليلها مائيا مواد بجانـــب الأحماض الدهنية والكحول . وتقع تحتها ثلاثة أقسام هي :

I . الفوسفوليبيدات Phospholipides (الفوسفاتيدات Phosphatides) :

وهي الليبيدات التي تنتج عند تحليلها مائيا أحماض دهنية ـــ حمض الفوســـفوريك ـــ وفي بعض الأحيان وليس دائما مـــا تنـــتج جليســـيرول glycerol وقواعـــد نيتروجينية nitrogenous base . وتنقسم إلي المجاميع التالية :

أ) **الليسيثينات Lecithins** : وهي ليبيدات تحتوي علي أحماض دهنية وحمض الفوسفوريك والجليسيرول وقاعدة نتروجينية عبارة عن الكولينCholine.

ب) **السيفالينات Cephalins** : وهي ليبيدات تحتوي علـــي أحمـــاض دهنيـــة وحمض الفوسفوريك والجليسيرول وإما قاعدة الإيثـــانولامين (ethanolamine (colamine أو الحمض الأميني السيرين serine وقد تشمل هذه المجموعـــة أيضـــا علـــي الليبيدات الغير معروفة التركيب والتي تحتـــوي علـــي الإينوســـيتول inositol والأحماض الدهنية وحمض الفوسفوريك والإيثانولامين ويحتمـــل الجلاكتـــوز وحمض الطرطريك Tartaric acid.

ج) **الإسفنجوميلينات Sphingomyelins** : وهي الليبيدات التي تحتوي علي قاعدة الـــ Sphingosine وحمض دهني وحمض الفوســـفوريك والكـــولين ولا تحتوي علي الجليسيرول .

II. السربروســـيدات Cerebrosides : وهـــي الليبيـــدات التـــي تحتـــوي كربوهيدرات (إما الجلاكتوز أو الجلوكوز) وحمض دهني واحد وقاعدة الـــ Sphingosine ولكنها لا تحتوي علي حمض الفوسفوريك أو الجليسيرول .

III . السلفوليبيدات Sulfolipides : وتحتوي علــي Sphingosine جــالاكتوز حمض الــ Cerebronic acidوحمض الكبريتيك والبوتاسيوم . وبــذا تتشــابه السلفوليبيدات مع السربروسيدات فيما عدا وجود حمض الكبريتيك علي هيئــة إستر مع الــ Cerebronic acid .

ثالثا : **الليبيدات المشتقة Derived lipids :**

وهي المركبات التي تتكون أو تظهر عند التحليل المائي لليبيــدات البســيطة أو المركبة والتي تكون محافظة علي صفات هذا القسم من الليبيدات . وتشمل :

١) الأحماض الدهنية Fatty acids : وهي إما أن تكون مشبعة أو غير مشبعة .

٢) الكحولات Alcohols : وهــي مركبــات ذات أوزان جزئيــة عاليــة ولا تشــمل الجلسيرول . وقد تقسم إلي الأقسام التالية :

أ) الكحولات الأليفاتية Alephatic Alcohols : وتشمل :

Ctyl $CH_3(CH_2)_{14}CH_2OH$
Stearyl $CH_3(CH_2)_{16}CH_2OH$
Myricl $CH_3(CH_2)_{23}CH_2OH$

ب) الإستيرولات Sterols : التي تحتوي علي نــواة الفينثــرين Phenanthrene nucleus مثل كحولات Stigmasterol , Sitosterol , Ergosterol , Cholesterol

ج) الكحولات التي تحتوي علي حلقة البيتــا لونــون Alcohols containing the β - Lonone ring وتشــمل فيتــامين A والــــ Kitol والـــــ Carotinols مثــل الـــــ Cryptoxanthin والـــ Lutein والـــ Zeaxanthin

٣) الهيدروكاربونات Hydrocarbons : وهي مركبــات لا تحتــوي علــي مجموعــة كربركسيل أو مجموعة كحول ولا يمكن تصبنها . وتشمل :

أ) الهيدروكربونات الأليفاتية Aliphatic hydrocarbons مثل :

Pentacosane $CH_3(CH_2)_{23}CH_3$
Homologues to hentriacontane $C_{31}H_{64}$

ب) الكاروتينويدات Carotenoids : مركبات ذات تركيب $C_{40}H_{56}$ مثل ألفا وبيتــا وجاما كاروتين α, β and γ carotene والـــ Lycopene .

ج) الإسكوالين Squalene : هيدروكربون غير مشبع يوجد في زيت الزيتون .

٤) فيتامين د Vitamine D : يختلف عن الإستيرويدات في إنفتاح نواة الفننثرين بين ذرتي الكربون ٩ و ١٠

٥) فيتامين E : مشتقات كرومية Chroman derivatives لـ α, β, γ and δ Tocopherols .

٦) فيتامين K : مشتقات من Naphthoquinone - 1,4 مع وجود سلسلة جانبية هيدروكاربونية طويلة .

الدهـــــــــون
The Fats

الدهون عبارة عن إسترات طبيعية Natural esters للأحماض الدهنية والجلسرول Glycerol . حيث يتم تكوينها في الطبيعة بإرتباط المجاميع الحامضية للأحماض الدهنية بمجموعات الإيدروكسيد للجيسرول Trihydretic alcohol glycerol لتكوين مركب ثلاثي الجلسريد وخروج ثلاثة جزيئات ماء :

Glycerol		Butyric acid		Tributyrin		
CH_2OH		$HOOCC_3H_7$		$CH_2.O.CO.C_3H_7$		
$CHOH$	+	$HOOCC_3H_7$	$\longrightarrow$	$CH.O.CO.C_3H_7$	+	$3H_2O$
CH_2OH		$HOOCC_3H_7$		$CH_2.O.CO.C_3H_7$		

وقد تكون الأحماض الدهنية الداخلة في تركيب الدهون الحقيقية True fats أو الدهون الطبيعية Natural fats من نوع واحد كما هو الحال في مثلنا السابق والمسمي Triputyrin ويسمي في هذه الحالة ثلاثي الجلسريد البسيط Simple triglyceride أو قد تختلف إثنين أوثلاثة من الأحماض الدهنية داخلة في تكوين الثلاثي جلسريد ويسمي في هذه الحالة ثلاثي الجلسريد المختلط Mixed triglyceride مثل ثلاثي الجلسريدات المسماه Oleodipalmitin , Stearodiolein , Oleopalmitostearein .... etc ويكثر وجود الجلسريدات المختلطة في الطبيعة عن الجلسريدات البسيطة مثل جلسريدات الـ Tristearin والـ Tripalmitin والـ Triolein وغيرها .

ويمكن تصوير تركيبها الكميائي كالآتي :

$CH_2.O.CO.C_{17}H_{35}$	$CH_2.O.CO.C_{15}H_{31}$	$CH_2.O.CO.C_{17}H_{33}$
$CH.O.CO.C_{17}H_{35}$	$CH.O.CO.C_{15}H_{31}$	$CH.O.CO.C_{17}H_{33}$
$CH_2.O.CO.C_{17}H_{35}$	$CH_2.O.CO.C_{15}H_{31}$	$CH_2.O.CO.C_{17}H_{33}$
Tristearin	Tripalmitin	Triolein

وبذا تكون المعادلة العامة لتركيب الجلسريدات الثلاثية كالآتي :

$$CH_2.O.CO.R_1$$
$$CH.O.CO.R_2$$
$$CH_2.O.CO.R_3$$

Butyric acid

ونبين فيما يلي تركيب ثلاثي جلسريد مختلط Mixed triglyceride يكون فيه الحمض الدهني الـ Stearic acid إلي أعلي وحمض البالميتيك Palmitic acid وحمض الأوليبك Oleic acid الغير مشبع في الوسط :

O
H_2C C CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2
O CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_3

O
HC C CH_2 CH_2 CH_2 CH CH_2 CH_2 CH_2 CH_2
O CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH CH_2 CH_2 CH_2 CH_3

O
H_2C C CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2
O CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_2 CH_3

وعند تفاعل الجلسرين مع :

حمض دهني واحد فإنه يكون جلسريد أحادي monoglyceride

٢ حمض دهنـــي فإنه يكون جلسريد ثنائـــي diglyceride

٣ أحماض دهنية فإنه يكون جلسريد ثلاثي triglyceride

وتمثل الجلسريدات الثنائية Diglycerides (المحتوية علي ٢ حمض دهني) والجلسريدات الأحادية Diglycerides (المحتوية علي حمض دهني واحد) مركبات وسـطية تتكـون

إثناء هضـم الـدهون . ويمثـل الـــ 1,2 - diglyceride والـــ 2 - monoglyceride الجلسريدات الأولية Primary types .

ويتكون الدهون الحيوانية الموجودة في الطبيعة من الجلسريدات المختلطة مـن الأحماض الدهنية Oleic , palmitic and stearic وغالبا ما تتكون من خليط من الدهون الفردية individual fats وتختلف الدهون ذات المصادر المختلفة فيما بينها فـي نوعيـة الأحماض الدهنية المكونة لها . فيحتوي دهن الضأن Mutton fat علي نسبة أعلي مـن حمض الإستياريك ونسبة أقل من حمض الأوليك من دهن الخنزير Pork fat ويحـوي دهن الإنسان علي نسبة عالية من حمض الأوليك ويحتوي دهن الزبد علي جلسـريدات ثلاثية لأحماض الأولييك والباليميتيك مع كمية بسيطة من حمض الإستياريك وأحمـاض البيوتيريك Butyric والكابرويك Caproic .

ويحتوي معظم الدهن المخزن في الأنسجة الدهنية للإنسان علي أحماض دهنية مشبعة غير أنه توجد دائما كمية محسوسة من الأحماض الدهنية أحاديـة أو ثنائيـة أو ثلاثية التشبع Mono – di and tri – unsaturated fatty acids ويخزن النبـات كميـات كبيرة من الدهون الغير مشبعة مثل زيت الزيتون الذي يتكون أساسا من ثلاثي الأولييك Triolein . وتكون الأحماض الدهنية الغير مشبعة وكـذلك الـدهون المحتويـة علـي أحماض دهنية غير مشبعة مثل زيت الزيتون وزيت الذرة سائلة علي درجـة حـرارة الغرفة ويشار إليها علي أنها زيوت . ويلتبس الأمر في هذا الإصطلاح حيث أنه عـادة ما يطبق علي الزيوت المعدنية التي لا تكون إسترات الجلسريل ولكنهـا عبـارة عـن كربونات مهدرجة Hydrocarbons وتكون بعض الدهون صلبة علي درجـة حـرارة الغرفة وتصبح سائلة علي درجة حرارة الجسم . وتنصهر الدهون في الإنسـان عنـد درجة حرارة حوالي ١٧ مئوية . وتكون نقطة الإنصهار دائما أعلي من نقطة تصـلبها Solidification point فينصهر الـ Tristearin مثلا علي درجة حرارة ٧٢ مئوية بينما يتصلب عند تبريده إلي ٥٢ مئوية . ويمكن تحلل الدهن مائيا hydrolysed عنـد غليـه مع قاعدة مثل إيدروكسيد الصوديوم ليكون جلسيرول وأملاح الصوديوم مع الأحمـاض الدهنية والتي تعرف بالصابون . ويسمي هذه العملية بالتصبن Saponification . وهـو ما يوضحه التفاعل التالي الذي يبين تفاعل جزيئ من دهن الـ Tristearin ٣ أجـزاء

من إيدروكسيد الصوديوم ليكون الجليسيرول ٣ جزيئات أملاح حامض الإستياريك مع الصوديوم (وتكون الصابون) :

$$\begin{array}{l} CH_2.O.CO.C_{17}H_{35} \\ | \\ CH.O.CO.C_{17}H_{35} \\ | \\ CH_2.O.CO.C_{17}H_{35} \end{array} + 3NaOH \longrightarrow \begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2OH \end{array} + 3C_{17}H_{35}COONa$$

Tristearin — Glycerol — Sodium stearate

الأحماض الدهنية Fatty acids :

تختلف الأحماض الدهنية الموجودة في الدهون والليبيدات الأخـــري . فبعضها ــ مثل حامض البالمتيـــك Palmitic acid ($CH_3 (CH_2)_{14} COOH$) وحــامض اللإستياريك Stearic acid ($CH_3 (CH_2)_{16} COOH$) ــ يكون عبارة عن أحمـــاض ذات سلسلة مستقيمة مشبعة تتبع مجموعة حمض الخليك (acetic acid) ذات رمز تركيبـــي عام هو ($C_nH_{2n}O_2$) والبعض الآخر أحماض غير مشبعة تحتوي علي ١ : ٤ روابط زوجية وقد تزيد علي هذا فحمض الأوليك Oleic acid يحتوي علي رابطـــة زوجيـــة واحدة ورمزه الكيميائي ($C_{18}H_{34}O_2$) ويحتوي حامض Lenoleic acid ($C_{18}H_{32}O_2$) علي رابطتين زوجيتين بينما يحتوي حـــامض Lenolenic acid ($C_{18}H_{30}O_2$) علـــي ثلاثة روابط زوجية .

الأحماض الدهنية المشبعة :

Saturated Fatty Acids ($C_nH_{2n}O_2$) or ($C_nH_{2n+1}COOH$)

تتوقف الصفات الطبيعية للأحماض الدهنية المشبعة علي وزنها الجزيئي . فبينما تكون الأحماض الدهنية التي تحتوي علي عشرة ذرات كربون أو أقل في جزيئاتهـــا ســـوائل علي درجة حرارة الغرفة فإن الأحماض الدهنية الأخري تكون صلبة حيث ترتفع نقطة إنصهارها بزيادة وزنها الجزيئي . وتعرف الأحماض الدهنيـــة الســـائلة بالأحمـــاض الدهنية الطيارة Volatilefatty acids . ومن ناحية أخري تمتزج الأحمـــاض الدهنيـــة ذات الأربعة ذرات كربون أو أقل بالماء . وتنخفض درجة الذوبان بسرعة حتي تصل

إلي الصفر كلما زادت عدد ذرات الكربون المكونه للأحماض الدهنية أعلي من ذلك . ونلخص في الجدول التالي الأحماض الدهنية المشبعة ذات السلسلة المستقيمة والأكثر شيوعا في الطبيعة :

الإسم الشائع	الإسم الكيميائي	التركيب
Butyric acid	Butanoic	$CH_3 (CH_2)_2$ COOH
Caproic acid	Hexanoic	$CH_3 (CH_2)_4$ COOH
Caprylic acid	Octanoic	$CH_3 (CH_2)_6$ COOH
Capric acid	Decanoic	$CH_3 (CH_2)_8$ COOH
Lauric acid	Dodecanoic	$CH_3 (CH_2)_{10}$ COOH
Myristic acid	Tetradecanoic	$CH_3 (CH_2)_{12}$ COOH
Palmitic acid	Hexadecanoic	$CH_3 (CH_2)_{14}$ COOH
Stearic acid	Octadecanoic	$CH_3 (CH_2)_{16}$ COOH
Arachidic acid	Eicosanoic	$CH_3 (CH_2)_{18}$ COOH
Behenic acid	Docosanoic	$CH_3 (CH_2)_{20}$ COOH
Lignoceric acid	Tetracosanoic	$CH_3 (CH_2)_{22}$ COOH

الأحماض الدهنية الغير مشبعة Unsaturated Fatty Acids :

أما الأحماض الدهنية الغير مشبعة فتتميز بوجود رابطة زوجية أو أكثر في جزيئها . ويمكن تقسيمها تبعا لعدد الروابط الزوجية إلي الأحماض ذات الرابطة الزوجية الواحدة Monoethenoid والأحماض ذات الرابطتين الزوجية Diethenoid والأحماض ذات الثلاث روابط الزوجية Triethenoid .... وهكذا . ونتيجة لوجود الروابط الزوجية في جزيئات الأحماض الدهنية الغير مشبعة تكون تلك الأحماض أكثر قابلية للتفاعل إذا ما قورنت بالأحماض الدهنية المشبعة . ويتوقف نشاطها التفاعلي علي عدد الروابط الزوجية في الجزيئ فتزداد قابليتها للتفاعل بزيادة عدد الروابط الزوجية . وللأحماض الدهنية الغير مشبعة القدرة علي أخذ جزيء من الماء أو الأكسوجين أو الإيدروجين أو البروم أو اليود علي كل رابطة زوجية .وتستخدم هذه الخاصية في التقديرات الكيميائية حيث تتوقف الكمية الممتصة من هذه المواد (كاليود مثلا) علي درجة عدم تشبع الحمض الدهني .

وتسمي الأحماض الدهنية الغير مشبعة بإسم الهيدروكاربون الأبوي ومكان الرابطة أو الروابط الزوجية في السلسلة مع الإشارة إلي رقم ذرة الكربون لمجموعة الكربوكسيل علي أنها الذرة رقم ١ . وكما هو الحال في حالة الأحماض الدهنية المشبعة فإن للأحماض الدهنية الغير مشبعة إسمان أسم شائع التعامل به وإسم كيميائي مبني علي بعض السمات التركيبية مثل عدد الروابط الزوجية ومكانها في الجزيئ ... وغيرها . ولعل أكثر الأحماض الغير مشبعة شيوعا هو حمض الـ Oleic acid الذي يحتوي علي رابطة زوجية واحدة (Monoethenoid acid) وإسمه الكيميائي (9-Octadecenoic) حيث لا يوجد أي دهن طبيعي أو فوسفاتيد لا يحتوي علي حمض الـ Oleic acid . ويعتبر حمض الـ Vaccenic acid نظير هذا الحمض ويلقي إهتماما خاصا . وتقع تحت مجموعة الأحماض الدهنية الغير مشبعة :

١) حمض الـ Linoleic acid الذي يحتوي علي رابطتين زوجيتين (Diethenoid acid) ويوجد في دهن كل من النباتات والحيوانات .

٢) حمض الـ حمض الـ Linolenic acid الذي يحتوي علي ثلاثة روابط زوجية (Diethenoid acid) وينتشر وجوده في دهن النباتات وبعض الدهون الحيوانية في الحصان وصفار البيض .

٣) حمض الـ Arachidonic acid الذي يحتوي علي أربعة روابط زوجية (Tetraethenoid acid) يوجد في كل من دهن وفوسفاتيدات العديد من الأنسجة الحيوانية وخاصة في الكبد وفي فوسفوليبيدات غدة فوق الكلية . ونقدم في الجدول التالي أكثر الأحماض الدهنية الغير مشبعة إنتشارا وإستخداما :

الإسم الكيميائي	عدد الروابط الزوجية	تركيبه	الإسم الشائع
9-Octadecenoic	1	$C_{18}H_{34}O_2$	Oleic acid
9,12-Octadecadienoic	2	$C_{18}H_{32}O_2$	Linoleic acid
9,12,15-Octadecatrienoic	3	$C_{18}H_{30}O_2$	Linolenic acid
5,8,11,14-Eicosateraenoic	4	$C_{20}H_{32}O_2$	Arachidonic acid

ويمكن أن تكون الأحماض الدهنية الـ Oleic acid والـ Linoleic acid والـ Linoleic acid مشتقات من حمض الإستياريك Stearic acid وهو الحمض الدهني المشبع المحتوي علي ١٨ ذرة كربون C_{18} . كما يمكن أن يكون حمض الأراكيدونيك Arachidonic acid الصورة الغير مشبعة من حمض الأراكيديك المشبع المحتوي علي ٢٠ ذرة كربون C_{20} . وبالمثل تشتق الأحماض الدهنية الغير مشبعة من تأحماض الدهنية المشبعة التي توجد في الطبيعة .

ويوجد عدد من الأحماض الدهنية ذات السلاسل المتفرعة Branched-chain والحلقية Cyclic علي كل من الصورتين المشبعة والغير مشبعة تم عزلها من مصادر طبيعية. لقد تم الحصول علي الحمض الدهني Tuberculostearic acid (10-methylstearic acid) الذي يحتوي مثل حمض Phthioic acid سلسلة متفرعة تحتوي علي مجموعة ميثيل لحمض مكون من C_{26} (Methylated branched chain C_{26} acid) الذي يمكن أن يكون عبارة عن 3,13,19 – trimethyltricosanic acid إلا أن هذا التركيب ما زال محل خلاف . كما تم عزل الأحماض الدهنية الحلقية الغير مشبعة وهي أحماض الـ Chaulmoogric acid والـ Hydnocarpic acid من زيت الـ Chaulmoogra oil وتستعمل تلك الأحماض الدهنية ومشتقاتها في علاج مرض الجذام أو البرص Liprosy

CH=CH / CH·$(CH_2)_{12}$·COOH / CH_2—CH_2

Chaulmoogric acid

CH=CH / CH·$(CH_2)_{10}$·COOH / CH_2—CH_2

Hydnocarpic acid

وقد تقسم الليبيدات من الناحية الفسيولوجية تبعا لتخصصها الوظيفي إلي ثلاثة مجاميع أساسية :

١) الليبيدات التي تخزن كإحتياطي الجسم من الطاقة .

٢) الليبيدات التي تعمل علي إكتمال التكوين التركيبي للخلية

٣) الليبيدات ذات الوظائف الهرمونية مثل بعض الإستيرويدات والأحماض الدهنية

أولا : الليبيدات المكونة لإحتياطي الجسم من الطاقة Energy storage :

يوفر تخزين الليبيدات عامة والدهون بصفة خاصة إقتصادا في الوزن والمساحة المتاحة للتخزين . فبينما يعطي الجرام الواحد من حمض الإستياريك طاقة قدرها ٩,٥ كيلوكالوري يعطي الجرام الواحد من الجليكوجين ٣,٨ كيلوكالوري . وبذلك تزيد كمية الطاقة الناتجة من وزن معين من الدهن كثيرا عن كمية الطاقة الناتجة من نفس الوزن من الكربوهيدرات . أما من حيث الإقتصاد في حجم التخزين فيحققه قدرة الدهن علي التخزين مضغوطا بدرجة عالية بفضل شدة مرونته بالمقارنة بالجليكوجين الذي يتميز بصلابته النسبية بطريقة يصعب معها توجيهه في حيز التخزين . أما الدهن فيعتبر الصورة المثالية للتخزين حيث يشغل حيز تخزين أقل في الجسم كما أنه ليس له ميل أو قابلية لإمتصاص الماء وعليه فإنه بمجرد نقله إلي مخازن الدهن بواسطة البروتينات الناقلة الخاصة والموجودة في البلازما فإنه يصبح غير قابل للتكسير أو الفقد أو الإنتقال إلي أي من السوائل المائية التي تغمر النسيج الدهني. ويظل الدهن كمخزون طاقة ثابت غير قابل للتحرك إلي أن ينتقل بواسطة الإنزيمات التي تقوم بتكسيره إلي جليسيرول وأحماض دهنية أي حتي تصبح المجاميع الحامضية القابلة للتفاعل وإمتصاص الماء وتكوين الروابط الأيونية مع البروتينات قابلة للتحرر. وتقع هذه الإنزيمات تحت التاثير المنظم للهرمونات التي تنشط لتكسير ثلاثي الجلسريدات في النسيج الدهني عندما يزيد إستهلاك الطاقة . وتقع الكثير من الأنسجة الدهنية تحت الجلد . ولأن الدهن موصل ردئ للحرارة فإنها تعطي الجلد قدرة عزل عالية . وهذا يعطي مخازن الدهن قدرة إقتصادية كامنة فيه حيث أنه في الظروف الجوية الباردة عندما يزداد الفقد الحراري من الجسم إلي الوسط الخارجي فإن الدهن فضلا عن كونه يوفر قدرة عزل حراري عالية فإنها تعمل كمصدر لتعويض الحرارة المفقودة في هذه الحالة .

ثانيا : المحافظة علي إكتمال التكوين التركيبي للخلية :

Maintenance of the structural integrity of the cell :

تحاط كل الخلايا الحيوانية بغشاء يحتوي العديد من الجزيئات مثل النويات والميتوكوندريا داخله.وتعتبر الشبكة الإندوبلازمية أيضا تركيب يشبه الغشاء الخلوي وتملك تلك الأغشية خاصية النفاذية الإختيارية للأيونات والجزيئات حيث تسمح لها

بالمرور بحيث يكون تركيب السوائل داخل الخلية مختلف عن تركيب السوائل خـــارج الخلية . وتعتمد النفاذية الإختيارية علي طبيعة الجزيئات أكثر مـــن إعتمادهــا علـــي حجمها . فيمكن لبعض الجزيئات الكبيرة نسبيا مثل البروتينات الصغيرة الدخول إلـــي الخلية بينما تستبعد إلي حد كبير بعض الأيونـــات الصـــغيرة نســبيا مثــل أيونـــات الصوديوم. وقد يكون الغشاء قادرا علي التمييز بين الجزيئات ذات الحجـــم الواحـــد . فيمكن للـــ D-glucose المرور داخل الخلايا بينما لا يستطيع نظيـــره الضـــوئي L-glucose من المرور .

ويختلف تخصص الأغشية بإختلاف الحيوانات والأنسجة وحتي الإختلاف فـــي الحبيبات داخل الخلية . وعليه وعلي الرغم من أن خلايا الكرات الدموية الحمراء في الإنسان والحافريات تكون منفذة للجلوكوز فإن كرات الدم الحمراء للخنازير والخيـــل غير منفذه له . وعلي الرغم من أن كرات الدم الحمراء في الإنســـان تكـــون منفـــذة للجلوكوز فإن خلايا العضلات لا تكون منفذة نسبيا له في غياب هرمون الإنســـولين . ويسمح الغشاء الخارجي للخلية بمرور كمية قليلة جدا من البوتاسيوم بينما يميل غشاء النواة بالسماح بتركيز البوتاسيوم داخل النواة ويسمح بقليل من الصـــوديوم بالـــدخول داخل النواة . وعليه فإنه من الواضح أن هذه الأغشية ليست مجرد مناخل بسيطة بـــل لها القدرة علي النفاذية الإختيارية بآلية شديدة التعقيد .

من الواضح أن الحاجز المثالي barrier ذو القدرة علي منع المواد الذائبة فـــي الماء من المرور بحرية بين السوائل داخل الخلية وخارجها يجب أن يكـــون ذو طبيعـــة ليبيدية لما له من ميل قليل لهذه المواد . وهو مـــا تتميـــز بـــه طبيعـــة الفوســـفوليبيدات Phospholipids . إن للفوسفوليبيدات ـــ مثلها في ذلك مثل الأحماض الدهنية منطقة قطبية Polar region ومنطقة غير قطبيةNunpolar region غير أن وظائفها الأيونية تزداد كثيرا في وجود حمض الفوسفوريك وقاعدة عضوية نيتروجينيـــة Nitrogenous organic base مثـــل الكولين Choline أوالإيثانولامين Ethanolamine .

الفوسفوليبيدات The Phospholipids :

تلعب الفوسفوليبيدات دورا هاما في نقل المواد الليبيدية في الدم . كما أنهـــا تلعـــب دورا تخصصيا مميزا في الأنسجة العصبية والمخ والتي تحتوي علي بعـــض الليبيـــدات

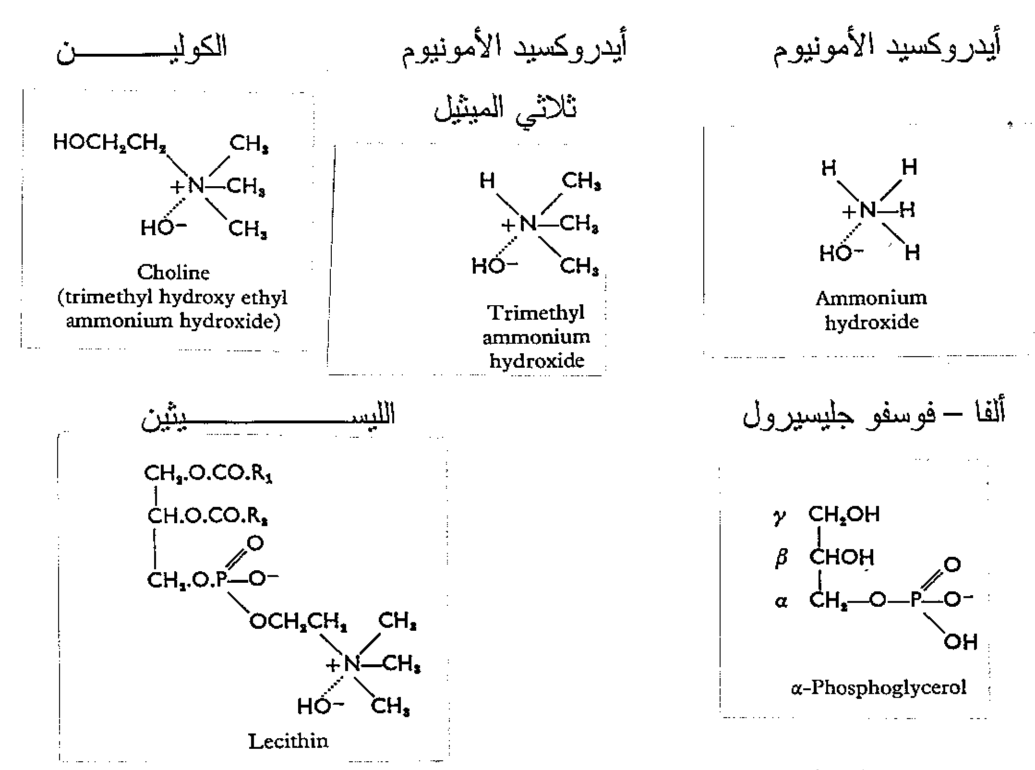
النادرة مثل الـــ Ethanolamine plasmologens والـــ Triphosphoinositides . هـــذا ويجدر الإشارة أن الدور الصحيح الذي تلعبه الفوسفوليبيدات في النسيج العصبي غير معروف علي وجه اليقين . غير أنه يصحب أي إختلال في تمثيـــل الفوســـفوليبيدات تدمير في المخ . ومن المعروف أن إنتقال النبضات العصبية تشمل تباين في النفاذيـــة أسفل محور الخلية العصبية ونود هنا أن نؤكد بصفة عامة أن للفوسفوليبيدات وظيفة متخصصة في عملية النفاذية .

وتتعدد صور الفوسفوليبيدات وتتنـــوع مركباتهـــا وكلهـــا مشـــتقات لحمـــض الفوسفاتيديك Phosphatidic acid ذو التركيب البنائي المبين فيما يلي :

غير أننا سوف نعني علي الأخص بتلك المركبات التي تلعب دورا خاصا فـــي الحفاظ علي درجة من التكامل التكويني والوظيفي للخلايا الحية .

١) الليسيثين Lecithin أو الفوسفاتيديل كولين Phosphatidylcholine :

تعتبر الليثيسينات أكثر الفوسفوليبيدات المعروفة والتي تكون عند تحللها مائيا الجليسيرول والأحماض الدهنية وحمض الفوسفوريك والكـــولين . وقـــد يعطـــي التحليـــل المـــائي الجزئيPartial glycolysis لليسيثين الفوسفوجليسيرول Phosphoglycerol وفيه تـــرتبط مجموعة الفوسفات بذرة ألفا كربون α- carbon atom للجليسيرول . ويعتبـــر الكـــولين مشتق من إيدروكسيد الأمونيوم Ammoniun hydroxide . ونورد فيما يلي التركيـــب البنائي لليسيثين والمركبات الداخلة في تكوينه مع التنويه بأن R_1 و R_2 تشير إلي مواقع الأحماض الدهنية في جزئ الليسيثين :



ونورد فيما يلي التركيب البنائي التفصيلي لمركب الليسيثين والذي يوضح طريقة إرتباط قاعدة الكولين Cholin base بحمض الفوسفاتيديك Phosphatidic acid .

والليسيثين مثل باقي الفوسفوليبيدات أصفر اللون مدهن Greasy صلب يذوب في كل مذيبات الدهون ما عدا الأسيتون . ويمكن تمييزه عن باقي الدهون من صفات ذوبانه . ويدكن لون الليسيثين سريعا عند تعرضه للهواء . ويمتص الماء مكونا كتلة غامقة مدهنة .

ويمكن إرتباط الليسيثينات بإنزيم Lecithinase A الذي يزيل واحد من الأحماض الدهنية مكونا Lysolecithin ذو قابلية إنحلال كرات الدم الحمراء Haemolysis ويوجد إنزيم Lecithinase A في سموم العديد من الثعابين والحشرات .

٢) فوسفاتيديل إيثانولامين Phosphatidylethanolamine أو السيفالين Cephalin :

يشبه الليسيثين في معظم صفاته ولكن يختلف عنه في إحتوائه على كحول الأمينوإيثيل Amenoethyl alcohol (الإيثانولامين Ethanolamine ، الكولامين Colamine) ($H_2N . CH_2 . CH_2 . OH$) بدلا من الكولين :

$CH_2.O.CO.R$
$CH.O.CO.R$
$CH_2.O.P(=O)(-O^-)-OCH_2CH_2NH_3^+$

Cephalin

٣) فوسفاتيديل سيرين Phosphatidylserin :

يحتوي علي الحمض الأميني سيرين بدلا من الإيثانولامين Ethanolamine .

٤) فوسفاتيديل إينوسيتول Phosphatidylinositol

يوجد أساسا في النباتات وفي الأنسجة العصبية ويحتوي علي الإينوسيتول بدلا من القاعدة النيتروجينية . ونورد فيما يلي التركيب البنائي التفصيلي لمركب فوسفاتيديل إينوسيتول Phosphatidylinositol والذي يوضح طريقة إرتباط باقي الإينوسيتول بحمض الفوسفاتيديك Phosphatidic acid بدلا من قاعدة الكولين Cholin base.

٥) الإسفنجوميلينات Sphingomylins :

وهي من فوسفوليبيدات أكثـــر تعقيـــدا إذ تحتـــوي علـــي قاعـــدة الإسفنجوســـين Sphingosoine base بدلا من الجليسيرول . وتنتج عند تحللها مائيا أحماض دهنية وحمض الفوسفوريك والكولين والإسفنجوسين . ونورد فيمـــا يلـــي التركيـــب البنـــائي لكـــل مـــن الإسفنجوسين و الإسفنجوميلين :

HO—CH—CH=CH.$(CH_2)_{12}$.CH_3
CH—NH_2
CH_2OH

Sphingosine

HO—CH—CH=CH.$(CH_2)_{12}CH_3$
CH—NH—CO—R
CH_2—O—P(=O)—O^-
O.CH_2.CH_2—$^+N(CH_3)_3$ HO^-

Sphingomyelin

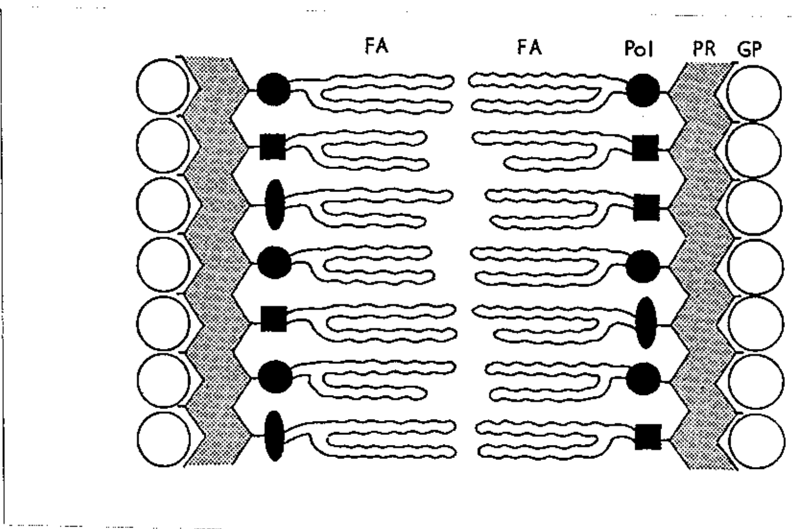
ويمثل الحمض الدهني الإستيارين الشق الحمضي في كل الفوسفوليبيدات السابقة ولكنه قد يستبدل في المركبات الموجودة في الطبيعة بأي حمض دهني آخر سواء كان مشبعا أو غير مشبع

٦) البلازمولوجينات Plasmologens :

وتوجد بوفرة في المخ والعضلات . وتشبه الليسيثين في تركيبـــه مـــع وجـــود مجموعة مركبة مرتبطة علي ذرة الكربون بيتا β- carbon atom للجليسيرول .

ويمكن التجمـــع الأيـــوني عـــالي الشـــحنة highly charged ionic grouping للفوسفوليبيدات أن تتحد مع بروتين لتكـــوين جزيـــئ الليبوبروتينـــات Lipoproteins ويمثل هذا النوع من المركبات ــ علي ما يعتقد ــ قاعدة لغشـــاء الخليـــة . غيـــر أن التركيب الكيميائي الحقيقي لغشاء الخلية يختلف بين الأعضاء المتشابهة لمختلف أجناس الحيوانات كما يختلف بين الأعضاء لنفس الجنس . ونورد فيما يلي شـــكلا تخطيطيـــا للغشاء الخلوي يوضح وجود طبقتين من الفوسفوليبيدات تحتوي علـــي سلاســـل مـــن الأحماض الدهنية الغير محبة للمـــاء (FA) Hydrophobic fatty acids chains تواجـــه

بعضها البعض أما النهايات القطبية Polar ends (Pol) فتلاصق المكون البروتيني . ولقد أوضحت البحوث الحديثة أن البروتين قد يكون سلاسل عديدة الببتيد فقط توجد في تشكيل ممتد Extended β - configuration (PR) أو قد يكون بروتينات كروية Globular protein (GP) وقد يكون خليط بين هذا وذاك . وحتي قد يرتب بروتين الغشاء الخلوي داخل طبقة الليبيد within the lipid bilayer .



وتضيف البروتينات ثباتا لطبقة الليبيد ثنائي الجزيئ bimolecular lipid leaflet حيث تجعلها أكثر مرونة وتمكنها من إمتصاص الماء والإنقباض دون أن تتكسر إلي كريات ليبيدية صغيرة ، . وقد يكون البروتين مسئولا أيضا عن النفاذية النوعية للأغشية . ولكن الدور النسبي للبروتين والفوسفوليبيد غير مفهوم بالكامل . إنه من الواضح من المدي الواسع للقواعد النيتروجينية والأحماض الدهنية التي يمكن أن تتصل بالجليسيرول وجود تباين واضح في كل من المساحات المحبة للماء والغير محبة للماء لهذه الجزيئات أكثر من الأحماض الدهنية البسيطة . وقد يكون لتلك الحقيقة أهمية في تقدير النفاذية النسبية للأغشية الخلوية .

وللجلوكوليبيدات Glucolipids أهمية في الأنسجة العصبية وعلي الأخص في تكوين الشحوم العصبية Cerebrosides التي تشمل مواد الـ Phrenosin والـ Kerasin التي تحتوي علي سكر الجلاكتوز .

ثالثا الإستيرويدات والوظائف الهرمونية :

من المناسب أن تذكر الإستيرويدات مع الليبيدات علي الرغم من إختلافهما في التركيب الكيميائي ، وتشبه الإستيرويدات الليبيدات في كونها تذوب في مذيبات الدهن. وهي علي العموم غير قابلة للذوبان في الماء . وتكون الإستيرويدات الجزء الغير متصبن من الليبيدات لأنها لا تتحلل كميائيا عند معاملتها بالصودا الكاوية (إيدروكسيد الصوديوم) . وتشمل الإستيرويدات الكولستيرول والإستيرولات الأخري وأحماض الصفراء Bile acids والهرمونات الجنسية وهرمونات قشرة غدة فوق الكلية . وعلي الرغم من أن للإستيرويدات أنشطة بيولوجية واسعة فإنها جميعا تحتوي علي نواة مكونة من نظام حلقي يعرف بإسم Perhydrocyclopentanophenanthrene وفيما يلي نبين التركيب البنائي الحلقي لكل من الـ Perhydrocyclopentanophenanthrene والـ phenanthren .

Phenanthrene

Perhydro*cyclo*pentenophenanthrene

(full formula) (skeleton formula)

١) الإستيرولات Sterols :

الإستيرولات عبارة عن كحولات إستيرويدية Steroid alcohols وهي كثيرة ولكن أكثرها معرفة وأوسعها شيوعا في الأنسجة المختلفة هو الكولستيرول . حيث يوجد بوفرة في المخ والأنسجة العصبية وفي الجلد وفي قشرة غدة فوق الكلية (الأدرينال) . وتوجد أيضا في صفار البيض وأملاح المرارة . ويشتق الكولستيسرول من الكولستان Cholestan ويحتوي علي نظام حلقي يعرف بإسم الـ Perhydrocyclopentanophenanthrene مع وجود رابطة زوجية بين ذرتي الكربون

رقم ٥ ، ٦ وفيما يلي نبين التركيـب الهيكلـي Skeketon structure ل والتركيـب الكامل Full structure للكولستيرول

Cholesterol (cholest-5-en-3β-ol)
(skeleton structure)

التركيب الهيكلي

Cholesterol (full structure)

التركيب الكامل

ومن السمات التركيبية للكولستيرول إحتواؤه علي :

١) مجاميع ميثيل ركنية علي حلقات الكربون رقم ١٠ و ١٣

٢) رابطة زوجية بين ذرتي الكربون رقم ٥ ، ٦

٣) مجموعة إيدروكسيد (OH) علي ذرة الكربون رقم ٣

٤) سلسلة أليفاتية جانبية Aliphatic side chain علي ذرة الكربون رقم ١٧

والكولستيرول مركب كحولي نتيجة لوجود مجموعة الإيدروكسـيل علـي ذرة الكربون الثالثة وبذا يمكنه تكوين إسترات (أملاح مع الأحماض العضوية) . ويوجد الكولستيرول في الأنسجة جزء منه علي الصورة الحرة والجزء الآخر علـي صـورة إسترات . وتتحد كلتا الصورتان بالبروتين لتعطي مركبات ذائبة في الماء في بلازما الدم .

ويعرف الكثير من الإستيرولات الأخري غير الكولستيرول . ولكن تم تمييز أهمية القليل منها بالنسبة للجسم . ويتحول الـ 7 – dehydrocholesterol الموجود في الجلد إلي فيتامين D بواسطة الأشعة الفوق بنفسجية . ويوجد الإرجوسـتيرول Ergosterol في الخميرة والفطر وهو طليع لصورة أخـري مـن فيتـامين D . ويوجد الكوبروستيرول Coprosterol في البراز .

المصطلحات الخاصة بتسمية الإستيرويدات Nomenclature of steroids :

تقسم الإستيرويدات حسب عدد ذرات الكربون الموجودة في التركيب الحلقي بالإضافة إلي تلك الموجودة علي السلاسل الجانبية ويوضح الجدول التالي الخمسة إيدروجينات المكربنة المشبعة الأبوية للإستيرويدات :

عدد ذرات الكربون	المركب الهيدروكربوني الأبوي التركيب والإسم	المركبات ذات الأهمية البيولوجية
18	CH_3 Oestrane	Oestrogens
19	CH_3 CH_3 Androstane	Androgens
21	CH_3 CH_2 CH_3 CH_3 Pregnane	Progesterone Hormones of adrenal cortex
24	CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 Cholane*	Bile acids
27	CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 Cholestane*	Cholesterol

ويشار إلي المركبات الغير مشبعة بإضافة لاحقة suffix (en or ene) تضاف في آخر إسم المركب . أما وضع الرابطة الزوجية فيشار إليها برقم ذرة الكربون الذي تبدأ عندها الرابطة الزوجية . أما وجود مجموعة الكحول فيشار إليها بالحروف (ol) في نهاية إسم المركب . أما وجود مجموعة الكيتون فيشار إليها بـ (one -) وتسبق كل هذه الحروف برقم يشير إلي موضع وجودها . وتبعا لذلك يكون إسم الكولستيرول العلمي هو (Chokest – 5 – ene – 3 β - ol) وسنشرح فيما بعد كنهة الرمز β .

كيمياء الجوامد Stereochemistry للإستيرويدات :

يحتوي النظام الحلقي المجسم للإستيرويدات علي ٦ ذرات كربون غير متناظرة وهي الذرات الموجودة علي المواقع ٥ ، ٨ ، ٩ ، ١٠ ، ١٣ ، ١٤ مما يشير إلي إحتمال وجود ٦٤ من النظائر Stereoisomers ومع إعتبار وجود ٣ مجاميع إحلالية Substituent groups مرتبطة علي ذرات الكربون ٣ ، ١١ ، ١٧ فإنه من الممكن وجود ٥١٢ نظير لنفس الإستيرويد الواحد . إلا أنه في الإستيرويدات الموجودة في الطبيعة يوجد تشابه في عدم التناظر عند ذرات الكربون ٨ ، ٩ ، ١٠ ، ١٣ ، ١٤ في النظام الحلقي وعليه يصبح تركيب النظائر مقصورا علي ذرات الكربون ٣ ، ٥ ، ١١ ، ١٧ .

ولقد أظهرت نتائج الدراسات بروز مجموعة الـ CH_3 الموجودة علي ذرة الكربون رقم ١٠ أعلي المسقط أما ذرة الإيدروجين علي ذرة الكربون رقم ٥ فإما أن تبرز أسفل أو أعلي نفس المسقط وتكون المجموعتين في الحالة الأولي في الوضع trans بالنسبة لبعضهما البعض (كما هو الحال في الـ cholestanol) ويشار إلي التركيب علي أنه (allo , trans , or α type) وترسم الرابطة عند ذرة الكربون رقم ٥ منقطة . أما إذا برزت المجموعتين أعلي المسقط فإنه يشار إليها علي أنها علي نفس الجانب (cis relation) من بعضها البعض ويكون التركيب من نوع (normal , cis , or β type) (كما هو الحال في الـ choprostanol) وترسم الرابطة عند ذرة الكربون رقم ٥ بخط متصل ويتكون كل من الـ cholestanol

والـــ choprostanol بإختزال اكولستيرول بإضافة ذرة إيدروجين إلـــي الرابطـــة الزوجية الموجودة بين ذرات الكربون ٥ ، ٦

ويمكن أن تتكون المشابهات عند ذرة كربون رقـــم ٣ فتبـــرز مجموعـــة الإيدروكسيل في الكولستيرول أعلي مستوي سطح التركيب الحلقـــي وبـــذا يكـــون الوضع cis بالنسبة لمجموعة الميثيل الموجودة علي ذرة الكربون رقم ١٠ وترســـم الرابطة عند ذرة الكربون رقم ٣ بخط متصل . ويكون التركيب من نوع type β وفي المشابه للكولســـتيرول المعـــروف بإســـم Epicholesterol تبـــرز مجموعـــة الإيدروكسيل في الكولستيرول أسفل مستوي سطح التركيب الحلقـــي وبـــذا يكـــون الوضع trans بالنسبة لمجموعة الميثيل الموجودة علي ذرة الكربون رقم ١٠ وترسم الرابطة عند ذرة الكربون رقم ٣ بخط منقط . ويكون التركيب من نـــوع α- type
ويكون الـــ Epicholesterol عند إختزاله Epicholestanol و Epichoprostanol

Cholesterol
Epicholesterol
Cholestanol
Coprostanol

٢) أحماض الصفراء Bile Acids :

تحتوي الصفراء علي عدد من الأحماض الإستيرويدية Steroid acids التي تنشأ من مركب أبوي إسمه حمض الكولانيك Cholanic acid وتشمل هذه الأحماض Cholic acid , Dehydroxycholic acid , Lithocholic acid وكل هذه المركبات تحتوي علي النظام الحلقي Perhydrocyclopentanophenanthrene مع حلقة جانبية علي ذرة الكربون رقم ١٧ مكونة من ٥ ذرات كربون ومجموعة هيدروكسيل مرتبطة علي موقع آخر علي النواة

Cholic acid

Deoxycholic acid

وتوجد هذه الأحماض في الصفراء مرتبطة بالجليسين Glycine والتيورين taurin والتي تعتبر أكثر الإستيرويدات المشتقة من الكولستيرول وجودا وأكثرها المستحلبات البيولوجية فعالية وتفرز بواسطة الكبد وتخزن في الحويصلة المرارية وتمر داخل القناة الهضمية لتساعد علي تكوين مستحلبات مع دهن الغذاء حتي تستطيع الإنزيمات الذائبة في الماء أن تصل إلي جزئ الدهن لتجزئته ليسهل إمتصاصه .

٣) الهرمونات الجنسية Sexual hormones

تنشأ الهرمونات الجنسية الذكرية Male sex hormone والمسماه بالأندروجينات Androgens ونواتجه التمثيلية Metabolic products من مركب هيدروكربوني أبوي هو الـ Androstane وتشمل هرمون التستوستيرون Testosterone ومشتقه التمثيلي Androsterone . ولا يحتوي هذه الأندروجينات علي سلسلة جانبية علي ذرة الكربون رقم ١٧ بل يحتوي علي مجموعة كيتون oxo أو إيدروكسيد علي ذرتي الكربون رقم ٣ و ١٧ وتسمي تلك الإستيرويدات المحتوية

علي مجموعة oxo في الموقع ١٧ oxosteroids – 17 أو 17-ketosteroid كما كانت تسمي سابقا . وفيما يلي الرموز التركيبية لكل من Testosterone والـ Androsterone .

Testosterone
(17β-hydroxyandrost-4-en-3-one)

Androsterone
(3α-hydroxy-5α-androstan-17-one)

اما الهرمونات الأنثوية Female sex hormone فتشمل الإستروجينات oestrogens والبروجستيرون progesterone وتنشأ الإستروجينات من مركب هيدروكربوني أبوي إسمه الإستران oestrane وتشمل الإستراديول oestradiol والإسترون oestrone . والإستروجينات عبارة عن إستيرويدات فينولية Phenolic ذو طبيعة حامضية Acidic لا يحتوي علي مجموعة ميثيل ركنية عند ذرة الكربون رقم ١٠ بينما توجد مجموعة كيتون أو مجموعة إيدروكسيد عند ذرة الكربون رقم ١٧ . أما الحلقة A فهي حلقة بنزين .

Oestradiol-17β
(oestra-1,3,5-triene-3,17β-diol)

Oestrone
(3-hydroxyoestra-1,3,5-trien-17-one)

ويتكون البروجستيرون من هيدروكربوني أبوي إسمه البرجنان Pregnane يحتوي علي سلسلة جانبية قصيرة مكونة من ذرتين كربون علي الموقع ١٧ ويعتبر البرجناديول Pregnanediol أهم مشتق تمثيلي للبروجستيرون .

Progesterone
(pregn-4-ene-3,20-dione)

Pregnanediol
(5β-pregnane-3α,20α-diol)

٤) هرمونات قشرة غدة الأدرينال Hormones of the adrenal cortex :

تحتوي هذه الهرمونات علي سلسلة جانبية مكونة من ذرتـــين كربـــون علـــي الموقع ١٧ . وتشمل هرموني الكورتيزول Cortisol والألدوستيرون Aldosterone .

Cortisol
(11β, 17α, 21-trihydroxypregn-4-ene-3, 20-dione)

Aldosterone
(11β, 21-dihydroxy-3,20-dioxopregn-4-en-18-al)

ويمكن تلخيص أقسام الإستيرويدات التي تنشأ من الكولستيرول في الجدول التالي :

المركب الحلقي الأساسي	عدد ذرات الكربون	المركب النشط الأساسي	القسم
Estrane	17	Estradiol	Estrogens
Androstane	18	Testosterone	Androgens
Pregnane	19	Progesterone	Progestins
Pregnane	19	Cortisol	Glucocorticoids
Pregnane	19	Aldosterone	Miniralocorticoids
Cholestane	27	1,25dihydroxy Vit D_3	Vit D steroids
Cholane	24	Cholic acid	Bile acids

ولقد أصبح من الثابت أنه يعمل الكولستيرول في الثدييات كطليع لأحمـــاض الصفراء وهرمونات قشرة غدة فوق الكلية والهرمونات الجنسية الأنثوية والذكرية . ويتطلب هذا التحول إنشطار مؤكسد Oxdative fission للسلسلة الأليفاتية الجانبية الموجودة علي ذرة الكربون رقم ١٧ عند الموقع المناسب بالإضافة إلـــي الأكســـدة عند مواقع مختلفة في نواة الإستيرويد. وتتحول مجموعة الإيدروكســيد علـــي ذرة الكربون رقم ٣ إلي (3β - 3α OH) في حالة أملاح الصفراء .

البروستاجلاندينات Prostaglandins (PG) :

تم إكتشاف البروستاجلاندينات لأول مرة عــام ١٩٣٣ فــي مستخلصــات بلازما السائل المنوي الأدمي وفي الغدد الحويصلية في الأغنام . ومنذ ذلك الحــين توالي إكتشاف البروستاجلاندينات في أنواع كثيرة من الأنسجة .

ويعرف الآن العديد من البروستاجلاندينات المختلفة كلها ذات تركيــب مشــابه لتركيب البروستاجلاندين من نوع PGE_1 المكون من حامض كربوكسيلي يحتوي علي ٢٠ ذرة كربون (C_{20} carboxylic acid) ذو مجموعتين إيدروكسيل ورابطة زوجيــة (one trans double bond) ومجموعة كيتون علي الحلقة الخماسية .

C-20 polyunsaturated fatty acid

PGE_1

وتتكون البروستاجلاندينات E و F في الحويصلات المنويــة بحلقنــة Cyclization وأكسدة الأحماض الدهنية عديدة عــدم التشــبع Polyunsaturated fatty acids وتنبــه البروستاجلاندينات إنقباضات عضلات الرحم لذا يســتعمل البروســتاجلاندين PGE_2 لإحداث الولادة في النساء الحوامل .

التمثيل الغذائي لليبيدات
Lipid Metabolism

تمهيد :

تمثل ليبيدات البلازمـا خليط معقـد مـن الـدهون الطبيعيـة Natural fats والفوسفوليبيدات Phospholipids والكولستيرول Cholesterol ويتراوح تركيزها فـي بلازما دم الإنسان ما بين ٤٠٠ : ١٢٤٠ ملليجرام/ملليلتر . ولا يوجد تفسير واضـح لوجود هذا التباين الواسع من مكونات الليبيدات المختلفة . ونوضح في الجدول التـالي المحتوي بلازما دم الإنسان من الليبيدات .

المـكون الليـبيدي	التركيز (مللجم/١٠٠ملليلتر)
الليبيدات الكلية Total lipids	٣٨٥ : ٦٧٥
الدهون الطبيعية Natural fats	٨٠ : ١٢٠
الأحماض الدهنية الكلية Total fatty acids	١١٠ : ٥٠٠
الأحماض الدهنية الغير مؤسترة Nonestrified fatty acids(NEFA)	٨ : ٥٠٠
الفوسفوليبيدات الكلية Total Phospholipids	١٥٠ : ٢٥٠
الكولستيرول الكلي Total cholesterol	١٣٠ : ٢٧٠
إسترات الكولستيرول	٩٠ : ٢٠٠
الكولستيرول الحر	٤٠ : ٧٠

وتعتبر الأحماض الدهنية الغير مؤسترة Nonesterified fatty acids (NEFA) ـ وهـو الجزء الأقل تركيزا في بلازما الدم ـ واحد من أهم المكونات الليبيدية أهميـة حيـث تتمتع بتفوقها العالي في النشاط التمثيلي . وتتميز بقصر فترة نصف العمر لها . والتـي تصل إلي أقل من ثلاثة دقائق في الإنسان . وهي الصورة التي تخرج عليها الليبيـدات من مخازن الدهن في الجسم لتتوجه مباشرة إلي الكبد والأنسجة الأخـري لأكسـدتها . وقد يشار إلي تلك الأحماض الدهنية الغير مؤسترة Nonesterified fatty acids (NEFA) بالأحماض الدهنية الغير قابلة للتأستر Unesterified fatty acids (UEFA) أو الأحمـاض

الدهنية الحرة (Free fatty acids (FFA (التأستر Esterification هو تكوين ملح الكحول أو مركبات كحولية) . غير أن التسمية الأخيرة (لأحماض الدهنية الحرة) غير صحيحة حيث لا تكون الأحماض الدهنية علي الحالة الحرة في بلازما الدم بل تكون مرتبطة ببروتينات البلازما حيث يرتبط ثلثها بألبيومين البلازما بينما يرتبط الثلث الباقي بالبروتين مكونا الليبوبروتينات .

ويزيد تركيز الأحماض الدهنية الغير مؤسترة (NEFA) بشكل شديد السرعة عند الحقن بالأدرينالين أو النورأدرينالين وبشكل بطئ عند الحقن بهرمون النمو ويقل مستواها عند الحقن بالإنسولين .

ويزيد محتوي الدم من الدهون بعد تناول الدهن في الغذاء . وقد يظل الدهن أعلي من مستواه عند الصيام لمدة قد تصل إلي ٥ ساعات . وقد تعود الكمية الكبيرة من هذه الزيادة إلي وجود إلي الـ Chylomicrones (وهي عبارة عن ثلاثي جلسريدات ذائبة في الماء ذات غطاء من الليبوبروتين) . ويزيد مستوي الدهن أيضا بعد المجهود وفي الصيام وأثناء الحمل وأثناء الرضاعة . ويزيد مستوي ليبويروتينات الدم بشكل كبير في بعض الحالات الفسيولوجية مثل الإصابة بالأمراض الكلوية nephrosis .

وعلي الرغم من كون الليبيدات غير ذائبة طبيعيا إلا أن البلازما أو السيرم تعتبر محاليل ليبيدية . ويرجع ذلك إلي وجود الليبيدات في البلازما علي صورة مركبة مع البروتينات Lipid – protein complexes تسمي ليبوبروتينات Lipo proteins وفيها يرتبط مع شق البروتين الذي يشمل أساسا ألفا وبيتا جلوبيولينات . ولا يمكن إستخلاص هذه الليبيدات من البلازما بالإثير علي درجة الحرارة العادية . ولكن يستخرج بعد إحداث تغير في طبيعة البروتين Denaturation .

مخازن الليبيدات في الجسم :

يتم أكسدة الليبيدات مباشرة في الكبد والعضلات أو تخزن في الجسم بعد إمتصاصها في الدم لحين الحاجة إليها .

وتعتبر مناطق تحت الجلد Subcutaneous وخلف الغشاء البريتوني Retropritoneal هي المناطق الرئيسية لتخزين الدهن . والتي قد تحتوي علي كميات

ضخمة من الدهون في البدناء وحيوانات التسمين . وكقاعدة عامة تخزن الدهون علي صورة خاصة تميز كل جنس من أجناس الحيوانات المختلفة حيث يتحول الدهن المأكول إلي هذه الصورة . وعليه يختلف دهن الضأن عن دهن الأبقار أو الجاموس وكلها تختلف عن دهن الإنسان في نقطة إسالتها Melting point ودرجة عدم التشبع وغيرها من الصفات التي تتوقف علي طبيعة الأحماض الدهنية المكونة لثلاثي الجلسريدات . غير أنه قد يخزن الدهن في حيوان ما علي هيئة دهن حيوان آخر تم التغذية علية . فقد يخزن الدهن في الكلاب الصائمة تحت الجلد علي هيئة دهن ضأن إذا غذيت تلك الكلاب علي كمية كبيرة من دهن الضأن .

ولا يأتي كل الدهون من ليبيدات الغذاء بل يمكن تخليق الدهون أو تكوينها من الكربوهيدرات . فتتحول الكمية الزائدة من الكربوهيدرات التي لم تتأكسد في الحال أو لم يمكن تحويلها إلي جليكوجين إلي دهن بالطريقة التي سيأتي ذكرها فيما بعد . ولقد أصبح من المعروف الصفات التسمينية Fattening properties للغذاء الغني بالسكر والنشا . ويخزن بعض الأفراد قليل من الدهن عند التغذية الزائدة بالدهن أو الكربوهيدرات بينما يستطيع بعض الأفراد الآخرون من تكوين الدهن عندما يتجاوز محتوي الغذاء من الطاقة عن الإحتياجات الحقيقية للجسم .

وتكون الحيوانات آكلة العشب Herbivorous animals معظم دهنها من السليولوز الذي يتم تكسيره بواسطة الكائنات الحية الدقيقة التي تعيش في قناتها الهضمية للحصول علي أحماض دهنية قصيرة السلسلة التي تعتبر المصدر الأساسي لتكوين الأحماض الدهنية طويلة السلسلة الموجودة في الدهن المخزن .

ويعمل الدهن في جسم الحيوان كبطانة عازلة Insulating blanket لحفظ درجة حرارة الجسم كما يعمل كمخزن للمكونات الغذائية والطاقة . وعلي عكس الإعتقاد السائد أن النسيج الدهني هو مجرد مادة مخزنة خاملة إلا أنه يتميزبنشاط تمثيله الغذائي ويقع التمثيل الغذائي للنسيج الدهني تحت التنظيم الهرموني الدقيق وهو ما سبق أن أوضحناه . وقد تستعمل شرائح من هذا النسيج وعلي الأخص النسيج المعروف بالوسادة الدهنية للبربخ في الفئران Epididymal fat pad في تقدير بعض تلك الهرمونات مثل اللبتين والإنسولين .. وغيرها .

ولشرائح النسيج الدهني نشاط تمثيلي مساويا لنسيج الكلية ولنصف نشـــاط الكبـــد . ويتم تمثيل أو إعادة تكوين حوالي نصف النسيج الدهني في الفئران خلال أسبوع ولم يمكن تقدير هذه العملية في الإنسان غير أنها لا تعتبر بنفس السرعة التي عليها في الفئران بل إنها تكون أعلي سرعة منها . ويتأتي التأكيد الغير مباشر لتلك الحقيقة من معدل النشاط التمثيلي العالي للأحماض الدهنية الغير مؤسترة NEFA في بلازما الدم .

أنواع الأنسجة الدهنية Types of adipose tissues :

تقع الأنسجة الدهنية تحت نوعين هما :

١) النسيج الدهني الأبيض White adipose tissue

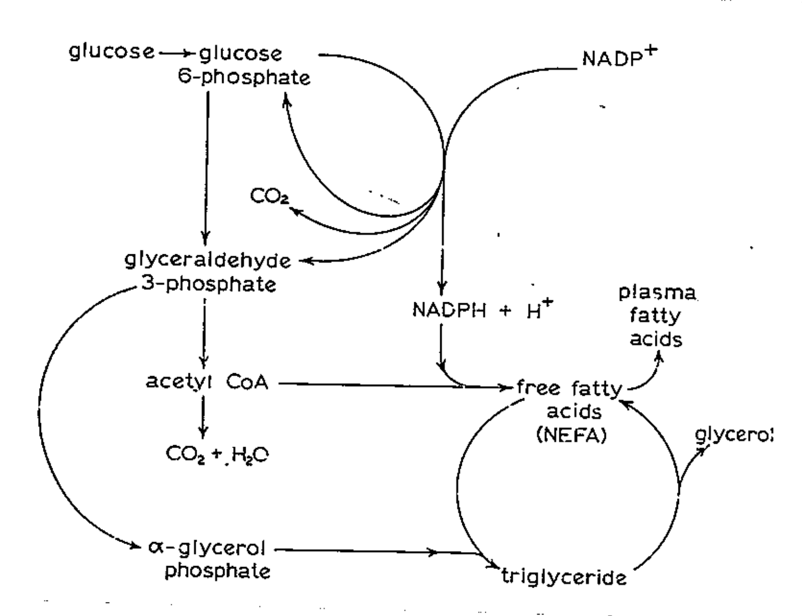
٢) النسيج الدهني البني Brown adipose tissue

ويوجد النسيج الدهني الأبيض في جميع أنحاء الجسم . حيث يكون هو الأكثر شيوعا . ويتكون من خلايا كبيرة تحتوي كل واحدة منها علي حبيبة دهنية منفردة كبيرة تقع داخل حافـــة Rim من السيتوبلازم . وتبين نتائج الفحص بالميكروسكوب الإلكترونـــي وجـــود شـــعيرات موجهة بشدة لهذه الخلايا . ولكن يحتوي هذا النسيج علي ألياف عصبية قليلة .

أما النسيج الدهني البني فهو غني بالإمداد الدموي والعصبي . يتكون من خلايا ذات نواة كروية وسيتوبلازم محبب وعديد من الحبيبـــات الدهنيـــة . ويعـــود تحبـــب السيتوبلازم إلي وجود تركيز عالي من صبغات السيتوكروم ذات المحتوي العالي مـــن الحديد. ويحتوي الحيوانات حديثة الولادة والأطفال الرضع علي كتل من النسيج الدهني البني حول الرقبة وبين أنصال الكتف Shoulder blades . ويوجد قليل جدا من النسيج الدهني البني في الحيوانات اليافعة . ويتوفر هذا النوع من النسيج الدهني في الحيوانات ذات البيات الشتوي ويصبح ذو أهمية فسيولوجية كبيرة جدا .

وللنسيج الدهني البني قدرة عالية لإنتاج الطاقة علي صورة حرارة . وقد يمثل هذا النسيج في ولادات الأرانب حوالي ٦% من الوزن الكلي للجسم . وهـــو المســـئول علي زيادة الإنتاج الحراري لمواليد الحيوانات عندما تتعرض للبرد القارص . وتتوقف هذه القدرة علي مقدار الإمداد الأكسوجيني . فإذا كان الحيوان يعوزه الأكسوجين فـــإن النسيج الدهني البني يبرد إلي درجة مساوية لدرجة حـــرارة الجســـم . ولا يســـتطيع الحيوان زيادة الإنتاج الحراري إستجابة للتعرض إلي البرد إذا تم إزالة النسيج الـــدهني

البني . ويسبب البرد إفراز النورأدرينالين الذي ينشط الإنـــزيم الـــذي يحلـــل الـــدهون الحقيقية (ثلاثي الجلسريدات) إلي جلسرين وأحماض دهنية . وحيث أن الخلايا الدهنية لا تحتوي علي الإنزيمات اللازمة لتمثيل الجلسرين فإنه يدفع إلي تيار الدم مـــع جـــزء صغير من الأحماض الدهنية حيث تمثل في أنسجة أخري مثل الكبد والعضلات خاصة وعموما يظل أكثر من ٩٠% من جزيئات الحمض الدهني في الخلايا الدهنيـــة حيـــث ترتبط بقرين الإنزيم A (Co-enzyme A) تحت تأثير الـــ ATP لتكـــوين المركبـــات المقابلة مع قرين الإنزيم A (Acyl co-enzyme A compounds) حيـــث يـــتم أكســـدة بعض هذه المركبات لإمداد الطاقة لإعادة إنتاج الـــ ATP . غير أن الغالبيـــة منهـــا تتحول إلي دهن حقيقي (Triglyceride fat) بالإتحـــاد مع الفا جليســـيرول فوســـفات α-Glycerol phosphate الناتج من الجلوكوز ٦ ــ فوسفات الناتج من جلوكوز الـــدم . وتعتبر هذه السلسلة من التغيرات الوسيلة لتحويل طاقة الرابطة الكيميائيـــة للأحمـــاض الدهنية إلي حرارة . كما تعتبر المسئولة عن أكثر من ٨–% من الزيادة في الحـــرارة الناتجة عند تعرض الأرانب حديثة الولادة إلي البرد . ويزداد تدفق الدم خلال النســـيج الدهني البني بمقدار ثلث الدفع القلبي للدم الذي يوجه إلي هذا النسيج



المسارات الرئيسية للتمثيل الغذائي للكربوهيدرات والدهون في الأنسجة الدهنية وتكوين الأحماض الدهنيةالغير مؤسترة التي تخرج إلي الدم . وتتشابه هذه المسارات في الكبد غير أن الأحماض الدهنية التي تخرج إلي الدم تكون مؤستر .

ويوجد الدهن في غالبية الأنسجة مثلما يوجد في المخازن الخاصة به . وبينما يكون الدهن في تلك المخازن من نوع الدهن الطبيعي أساسا (ثلاثي الجلسريدات) تتكون الليبيدات في الأنسجة من كل من الدهن المتعادل Neutral fat والفوسفوليبيدات . ويعقب الصوم لمدة طويلة إستنفاذ الدهون المعادلة في الأنسجة وعليه يمكن إعتبار الدهون الحقيقية (المتعادلة) كدهن مخزن . ويبقي محتوي المخ والأنسجة الأخري عاليا أثناء الصوم . ولا تمثل الفوسفوليبيدات المخية مادة مخزنة ولكنها تعتبر أساسية للوظائف الحيوية للأنسجة . ولا يجب التفريق بطريقة حادة بين الدهون (وبالذات بين الفوسفوليبيدات التي تعتبر من المكونات الأساسية للخلية نثل تلك التي تدخل في تركيب الغشاء الخلوي حيث أنها لا تختفي بالصيام (فهي عنصر ثابت) وبين الدهون المخزنة (الدهون المتعادلة بالذات) والتي يمكن إستخدامها بواسطة الحيوان الصائم (فهي عنصرمتغير)

ويزيد محتوي الكبد من الدهون بشكل كبير في حالة التسمم بالزرنيخ والفوسفور والكلوروفورم ورابع كلوريد الكربون وبعض العقاقير الأخري . وتعمل السموم مثل رابع كلوريد الكربون علي الميتوكوندريا في خلايا الكبد جزئيا عن طريق تعديل نفاذية غشاء الميتوكوندريا وبذلك تخرج نيكوتيدات النيكوتيناميد خارج الميتوكوندريا وتفقد ويحدث إفساد جزئي لسلسلة إنزيمات التنفس المرتبطة بدورة الحمض ثلاثي الكربوكسيل وتصبح أكسدة الدهون نتيجة لذلك ناقصة ويتراكم الدهن داخل خلايا الكبد .

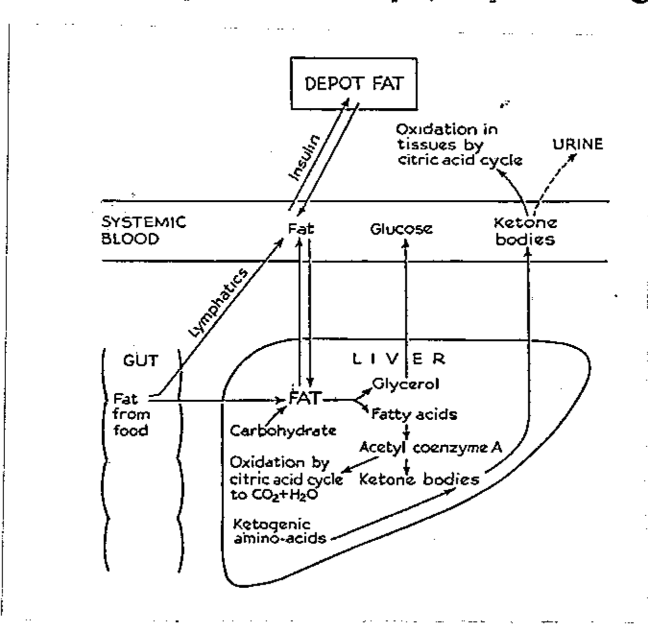
الدهن داخل الكبد :

يلعب الكبد دورا هاما وخاصا في التمثيل الغذائي للدهون . ويحتوي الكبد الطبيعي علي ٤% ليبيدات منها حوالي ٢٥% دهون متعادلة بينما تتكون الـ ٧٥% من الفوسفوليبيدات . وترتفع كمية الدهون المتعادلة بشكل ملحوظ خلال المرحلة الأولي من الصيام عندما يتحول الدهون من مخازنها إلي الكبد ليتم أكسدتها . وينخفض محتوي الكبد من الدهون عند إستنفاذ تلك المخازن . ويزيد محتوي الكبد من الدهون أيضا عند مرضي السكر عندما يضعف تمثيل الكربوهيدرات ويزداد تمثيل الدهون . وعليه يكون الدهن في الكبد نشط جدا من الناحية التمثيلية . وتبلغ فترة نصف العمر لها في الفئران حوالي يومان بينما تبلغ فترة تصف العمر لثلاثي الجلسريدات في المخ وفي مخازن تخت الجلد والمخازن في البطن حوالي ١٢ و ٧ أيام علي التوالي .

أكسدة الدهـــون
The Oxidation of Fats

تتحرك الدهون الموجودة من مخازنها وتتجه إلي الدم ثم إلي الأنســجة علــي صورة أحماض دهنية غير مؤسترة Non-esterified fatty acids (NEFA) وذلك عندما يزداد أكسدة الدهون في الحيوان لإمداده بالطاقة اللازمة . ويتم أكسدة الــدهون فــي الكبد والعضلات وباقي الأنسجة .

ويحتوي الكبد طبيعيا علي مخزن للدهن يتم أكسدته داخل الكبد . كما يســتقبل الكبد الدهن من مخازن الدهن ومن الأكل بصفة مستمرة ليتم أكسدته. وتشــمل الجــزء الأساسي الذي يتم أكسدته في الميتوكوندريا ــ سواء في حالة ثلاثي الجلســريدات أو الفوسفوليبيدات ــ الأحماض الدهنية طويلة السلسلة . ويتفاعل جزء الجلســيرول فــي الدهن مع الــ ATP ليكون فوسفات الجلسيرول glycerol phosphate حيث يتم أكســدته إلي جليسيرالدهيد ٣- فوسفات glyceraldhyde 3-phosphate وإما أن يتحول المركــب الأخير إلي جليكوجين بإنعكاس جزء من دورة تحليــل الســكر Glycolysis cycle أو يتحول إلي بيروفات Pyrovate . ويمكن توضيح مسارات تمثيل دهن الغذاء في الكبــد وخروج النواتج التمثيلية إلي الدم في الشكل التخطيطي التالي :



ويتم أكسدة الحمض الدهني أيضا في العضلات . وتعتبر الأحمـاض الدهنيـة الوقود المهم لعملية التنفس في عضلة القلب. وتعمل عضلات الحجاب الحـاجز أيضـا علي أكسدة الأحماض الدهنية غير أنها تفضل أكسدة الجلوكوز إذا كان ذلك متاحا .

وتفترض عدة نظريات لشرح آلية أكسدة سلاسل الحمض الدهني . ولقد وضع Knoop النظرية التقليدية المعروفة بـ β- Oxidation . وتبعا لهذه الآلية يـتم أكسـدة سلاسل الحمض الدهني بإزالة ذرتين كربون في وقت واحد . ويفترض مهاجمـة ذرة الكربون في الوضع بيتا لمجموعة الكربوكسـيل وتكـوين β- Kito acid المقابـل . تنشق Spilt off بعد ذلك ذرتين الكربون الطرفيتين مكونة حمض الخليـك . وتتكـون مجموعة كربوكسيل (COOH –) جديدة عند مكان مجموعة الكيتـون (CO =) بحيـث يبقي الحمض الدهني ناقص ذرتين كربون عن ذي قبل . بعد ذلك تهاجم ذرة الكربـون الموجودة في الوضع بيتا β- Carbon atom وتنشق ذرتين كربون آخرتين . وبهـذه الطريقة يتكسر الحمض الدهني بإزالة ذرتين كربون في نفس الوقت حتي تصـل إلـي مرحلة حمض الـ aceto – acetic acid أو الـ β- Kitobutyric acid .

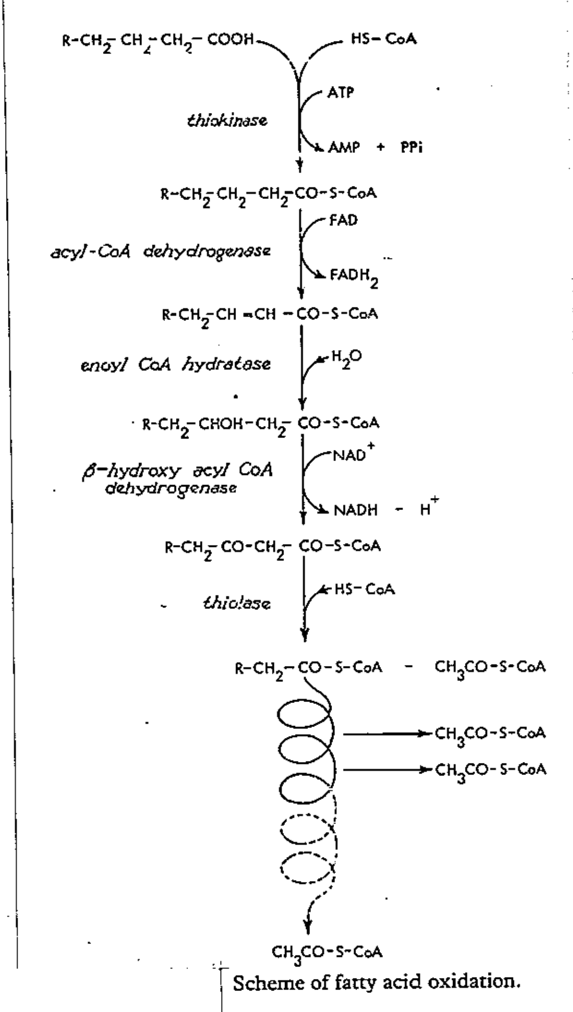
وعلي الرغم من حدوث بعض التعديلات علي هـذه النظريـة علـي ضـوء الإكتشافات الحديثة إلا أن المفهوم الأساسي لها والذي يرتكز علي الإزالـة المرحليـة لوحدتين كربون في نفس الوقت ظل باقيا .

وتبعا للنظرية الحديثة للعالم Lyeen وآخرون فإنه يلزم لأكسدة الأحمـاض الدهنيـة تنشيط تمهيدي عن طريق تكوين أسـيل قـرين الإنـزيم A (Acyl co- enzyme A) . ويمثل الشكل التالي مراحل تكسير الحمـض الـدهني $R- CH_2 - CH_2- CH_2- COOH$ الذي قد تكون R عدد زوجي من ذرات الكربون .

وتبدأ الخطوة الأولي بإرتباط الحمض الدهني بقرين الإنـزيم A تحـت تـأثير إنـزيم الثيوكينيز tiokinase في وجود الـ ATP وأيونات الماغنيسـيوم ويتأكسد المركب الناتج $R- CH_2 - CH_2- CH_2- CO - S - CoA$ بإزالة ذرتين إيدروجين تحت تأثير إنزيم الـ acyl - Co A dehydrogenase مع قرين الإنزيم Flavin-adenine dinucleotid (FAD)

يأخذ المركب الناتج ماء H_2O تحت تأثير إنـــزيم enoyl CoA hydratase لتكـــــوين حمـــــض هيدروكسي hydroxyl acid .وفيه ترتبط مجموعة الإيدروكسيل مع ذرة الكربون الموجـــودة علـــي الوضع بيتا من الكربون الكربوكســيلي الأصــلي .Original carboxyl carbon

يتأكسد هذا الحمض بعد ذلك بواسطة إنـــزيم β-hydroxy acyl dehydrogenase الذي يعمل مع الـــ NAD لإنتاج حمـــض كيتوني Keto acid ذو مجموعة الكيتـــون علي ذرة الكربـــون فـــي الوضـــع بيتـــا المتصلة بكربون الكربوكسيل الأصـــلية inβ position original carboxyl carbon مع جزيئ آخر من قرين الإنزيم A ليكون أسيتيل قرين الإنزيم A (CH_3CO-S-CoA) ومشتق قرين الإنزيم A للحمـــض الـــدهني المحتوي علي ذرتين كربون أقـــل مـــن الحمض الأصلي (RCH_2CO-S-CoA) . يدخل هذا المشتق الدورة مرة أخري كما هو موضح بالشكل حيـــث يفقـــد ذرتـــين كربون أخرتين علي هيئة أســـيتيل قـــرين الإنزيم A ، وبهذه الطريقة يفقد أي حمض دهني يحتوي علي عدد زوجي من ذرات الكربون ذرتين كربون في نفس الوقـــت لتكوين أسيتيل قرين الإنزيم A .



Scheme of fatty acid oxidation.

ويجري أكسدة الأحماض الدهنية في الميتوكوندريا ويحدث أسترة الحمض الدهني (R-COOH) مع قرين الإنزيم A خارج غشاء الميتوكوندريا ولكن يجب أن تنتقل مجموعة الـ fatty acyl إلي جزء ناقل وهو الكارنيتين Carnitine لكي يعبر داخل غشاء الميتوكوندريا .

بعد ذلك تنتقل مجموعة الـ fatty acyl من الكارنيتين Carnitine إلي قرين الإنزيم A داخل الميتوكوندريا بتفاعل عكسي لذلك وهو ما توضحة المعادلة التالية .

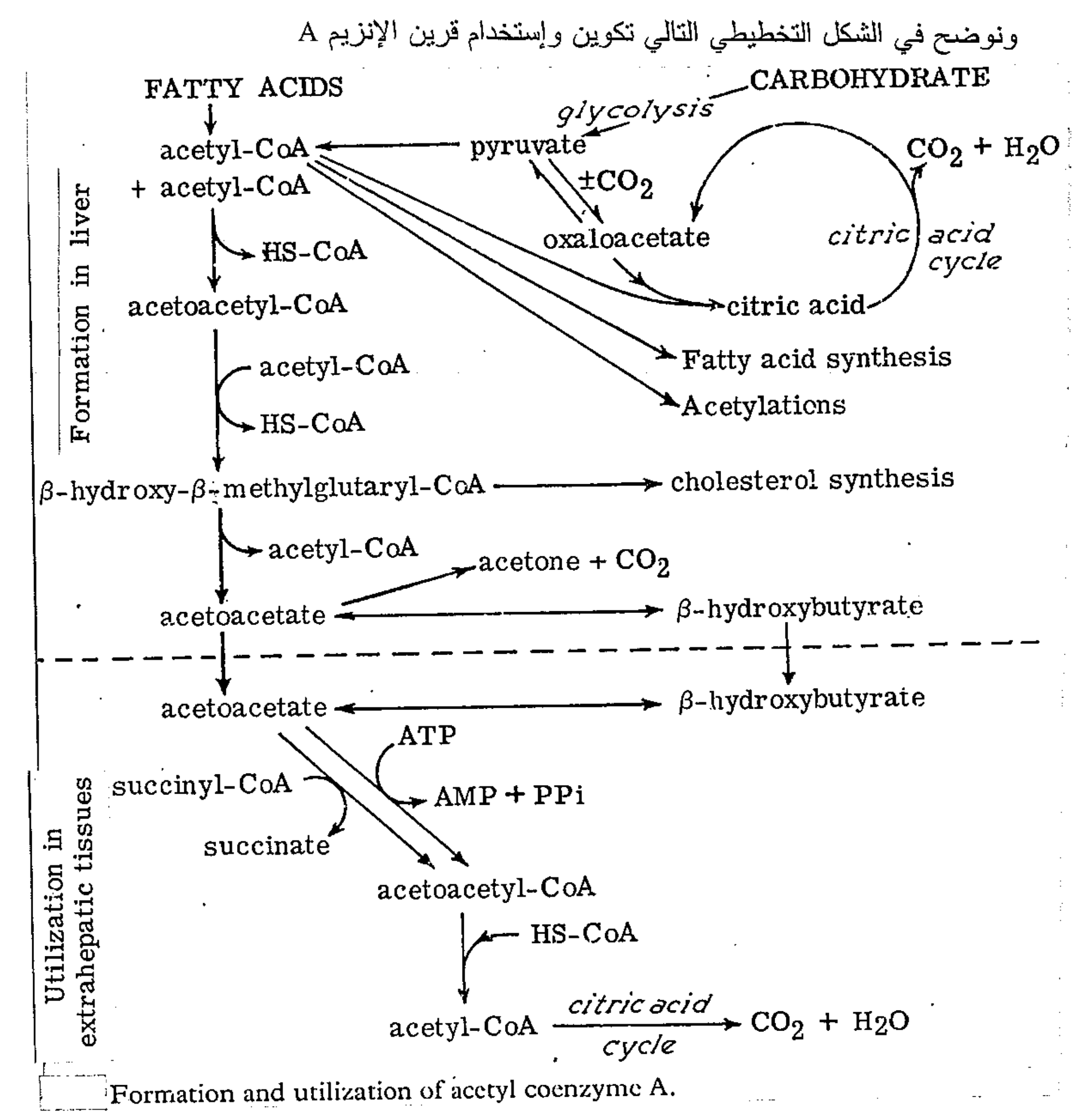
$$\underset{\text{carnitine}}{CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{N^+}}-CH_2-\underset{OH}{CH}-CH_2-COOH} + \underset{\text{fatty acyl CoA}}{R-CO-S-CoA} \rightleftharpoons \underset{\text{fatty acyl carnitine}}{CH_3-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{N^+}}-CH_2-\underset{O-CO-R}{CH}-CH_2-COOH} + HS-CoA$$

مصير أسيتيل قرين الإنزيم A   : The Fate of the Acetyl Co-enzyme A

يتطابق الأسيتيل قرين الإنزيم A المتكون بهذه الطريقة مع الأسيتيل قرين الإنزيم A المتكون من الكربوهيدرات عن طريق البيروفات كما سبق أن أوضحنا . ويرتبط معظمه مع الأوكسالوأسيتات Oxaloacetate لتكوين السترات ويتأكسد في دورة حمض الستريك أو دورة حمض ثلاثي الكربوكسيل Citric acid or tricarboxylic acid cyle وعليه يتماثل المسار النهائي لأكسدة الدهون مع المسار النهائي لأكسدة الكربوهيدرات. ويكون الناتج النهائي هو ثاني أكسيد الكربون والماء مع إنتاج الـ ATP .

ويدخل قرين الإنزيم Aإلي الدورة مرة أخري مع جزئ من الحمض الدهني بينما يعاد أكسدة كل من الـ NAD والـ FAD بواسطة أنظمة نقل الإيدروجين المعتادة Usual hydrogen transport systems .

ونوضح في الشكل التخطيطي التالي تكوين وإستخدام قرين الإنزيم A



Formation and utilization of acetyl coenzyme A.

الأجسام الكيتونية The Ketone bodies :

يتكون أسيتو أسيتيل قرين الإنزيم A (Acetoacetyl co- enzyme A) في الثدييات جزئيا من آخر أربعة ذرات كربون الموجودة في الأحماض الدهنية طويلة السلسلة . والتي يتم أكسدتها عن طريق تتابع إزالة أسيتيل قرين الإنزيم A Acetyl co-enzyme A . وأساسا عن طريق تكثيف Condensation جزئين من أسيتيل قرين الإنزيم A تحت تأثير إنزيم الثيولاز Thiolase .

$$CH_3CO-S-CoA + CH_3CO-S-CoA \leftrightharpoons CH_3COCH_2CO-S-CoA + HS\text{-}CoA$$

ويمكن للأسيتوأسيتيل قرين الإنزيم A (acetoacetyl Coenzyme A) أن يتفاعل بعد ذلك مع جزئ آخر من الأسيتيل قرين الإنزيم A لتكوين β-hydroxy-β-methylglutaryl coenzyme A الذي يتم تكسيره ليكون حمض الأسيتوأسيتيك acetoacetic الأسيتيل قرين الإنزيم A (acetoacetyl Coenzyme A)

$$CH_3COCH_2CO-S-CoA + CH_3CO-S-CoA \longrightarrow HOOCCH_2C(CH_3)(OH)CH_2CO-S-CoA + HS-CoA$$

acetoacetyl-CoA — acetyl-CoA — β-hydroxy-β-methylglutaryl-CoA

$$HOOCCH_2C(CH_3)(OH)CH_2CO-S-CoA \longrightarrow CH_3COCH_2COOH + CH_3CO-S-CoA$$

β-hydroxy-β-methylglutaryl-CoA — acetoacetic acid

وقد تختزل الأسيتوأسيتات acetoacetate الحرة التي تتكون إلـي β-D-hydroxybutyric acid وعليه :

$$CH_3COCH_2COOH + NADH + H^+ \leftrightharpoons CH_3CHOHCH_2COOH + NAD^+$$

وقد ينزع منها مجموعة االكربوكسيل Decarboxylated وينتج الأسيتون

$$CH_3COCH_2COOH \rightarrow CH_3COCH_3 + CO_2$$

ويطلق علي الثلاثة مواد المتكونة داخل الكبد وهي :

١) الأسيتوأسيتات acetoacetate .

٢) بيتاهيدروكسي بيوتيرات β-hydroxybutyrate .

٣) الأسيتون acetone .

إسم الأجسام الكيتونية Ketone bodies ويكون تركيزها في الدم أقل من ١ ملليجم/١٠٠ ملليلتر ويحمل الدم هذه المواد إلي الأنسجة الطرفية حيث يتم أكسدة البيتاهيدروكسي بيوتيرات β-hydroxybutyrate إلي أسيتوأسيتات acetoacetate الذي يتحول بدوره إلي الأسيتوأسيتيل قرين الإنزيم A (acetoacetyl Coenzyme A) إما عن طريق التفاعل مع السكسينيل قرين الإنزييم A (Succinyl – co A) :

$$Acetoacetate + Succinyl-Co\,A \rightarrow Acetoacetyl-Co\,A + Succinate$$

أو بتنشيطه بالـ ATP

Acetoacetate + ATP + HS-CoA → Acetoacetyl –Co A + AMP + PP_i

ويتحول الأسيتوأسيتيل قرين الإنزيمA (acetoacetyl Coenzyme A) إلي جزيئين من الأسيتيل قرين الإنزيمA (acetyl Coenzyme A) تحت تأثير إنزيم الثيوليز Thiolase .

Acetoacetyl –Co A + HS - CoA ⇆ 2 acetyl – Co A

وقد يدخل الأسيتيل قرين الإنزيم A المتكون دورة حمض ثلاثي الكربوكسيل Tricarboxylic acid cycle .

إن لإستخدام الأنسجة (غير الكبد) للأجسام الكيتونية أهمية كبيرة . فعندما لا يتم إستخدام الكربوهيدرات فإن الدهن وحده لا يستطيع القيام بإمداد الأنسجة بالطاقة اللازمة له . ولكن تقابل هذه الإحتياجات جزئيا بإستخدام الأجسام الكيتونية في العضلات والكلي والقلب والمخ وغدة الأدرينال حيث تمتلك كل من هذه الأعضاء الإنزيمات الضرورية (علي عكس الكبد الذي لا يستطيع تحويل الأسيتوأسيتات إلي أسيتيل قرين الإنزيم A) ويمكن لمخ الإنسان أن يستخدم الأجسام الكيتونية إلي حد يصل إلي ٢٠% من مجموع إحتياجاته من الطاقة بعد صيام طوال الليل و ٦٠% بعد صيام ٨ أيام وحوالي ٨-% بعد ٤٠ يوم صيام .

وعلي الرغم من الإنخفاض الطبيعي لتركيز الأجسام الكيتونية في الدم فإنه قد يزيد كثيرا تحت بعض الظروف . فيزيد إستخدام الأحماض الدهنية كمصدر للطاقة نتيجة لإستنفاذ الجليكوجين المخزن سريعا أثناء الصيام أو حتي نتيجة للمجهود العنيف وبالمثل يضعف الإستخدام الطبيعي للكربوهيدرات كمصدر للطاقة في مرضي السكر نتيجة لغياب الإنسولين وبذا يزداد إستخدام الدهون كمصدر بديل للطاقة . ويؤدي زيادة أكسدة الحمض الدهني إلي زيادة تكوين الأجسام الكيتونية في الكبد بدرجة تزيد عن قدرة الأنسجة الطرفية علي إستخدامها فتزيد تركيزها في الدم (Kitosis) وتظهر بتركيزات عالية في البول (Ketonuria)

ويحدث زيادة الكيتونات في الدم بصفة أكثر شيوعا عند الصيام وعند الإصابة بمرض السكر الأكلينيكي أو التجريبي عندما ينخفض الجليكوجين في الكبد . ويصحب الإصابة بزيادة الأجسام الكيتونية لمرضي السكر حدوث خلل عميق في عمليات التمثيل

الغذائي الذي يؤدي عموما إلي غيبوبة Coma شديدة قد تؤدي إلـي الوفـاة . ويمكـن تمييز رائحة الأسيتون في هواء زفير وبول مرضي السكر ويتم خروج أكثر من ٢٠٠ ملليجرام من حمض البيتاهيدروكسي بيوتيريك في بول الـ ٢٤ ساعة لمرضي السـكر بدل من ٥ : ١٠ ملليجم التي تفرز في بول الأصحاء .

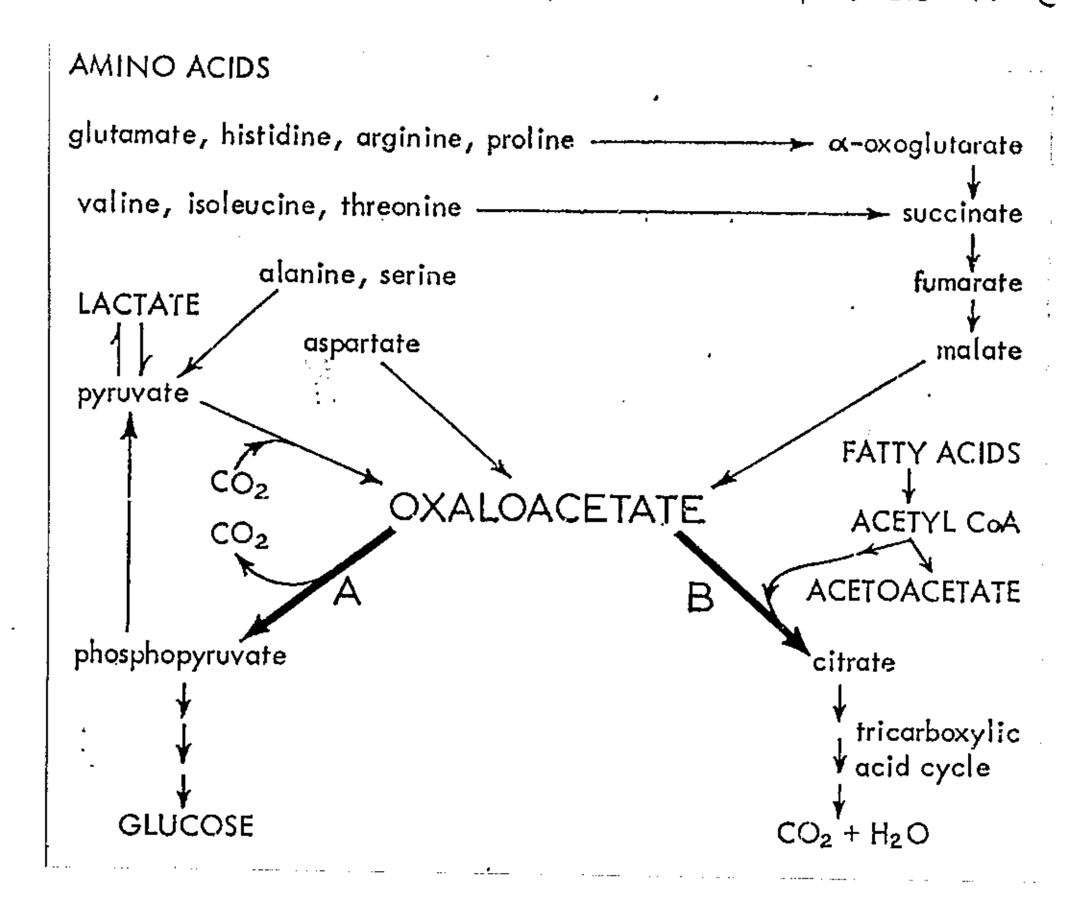
وتظهر أشكال حادة من الكيتونية Ketosis عندما يزيد تكوين الجلوكـوز مـن غير الكربوهيدرات Gluconeogenesis مثلما يحدث في المراحل النهائية مـن مـرض السكر . ويزيد تكوين الجلوكوز من الأحماض الأمينية أساسا في هذه الحالـة لإمـداد الجلوكوز لإستخدامات الأنسجة ولتعويض إفرازه في البول حتي يظل علي مستواه في الدم عند قيم عالية . ويرتبط الكيتونيةKetosis في الماشية ببداية إدرار اللبن فيـؤدي زيادة الإحتياجات للكربوهيدرات لتكوين سكر اللبن (لاكتوز اللبن) إلي زيـادة تحويـل الأحماض الأمينية إلي جلوكوز .

ويعتبر الأوكسالوأسيتات Oxaloacetate ـ وهي ناتج تمثيلي وسطي مـرتبط بكل من تكوين الجلوكوز من مواد غير كربوهيدراتية وتكوين الأجسام الكيتونية ـ هي المادة الدالة . ويعتبر الأوكسالوأسيتات Oxaloacetate المادة الوسـطية الحتميـة فـي تخليق الكربوهيدرات من معظم المواد الطليعية والتي تشـمل اللاكتـات والأحمـاض الأمينية المكونة للجليكوجين Glycogenic amino acids .

وتلعب الأوكسالوأسيتات Oxaloacetate أيضا دورا هاما في التمثيل الغـذائي عن طريق إتحادها بأسيتيل قرين الإنزيم A لتكوين السترات في المراحل الأولي مـن دورة حمـض السـتريك Citric acid cycle فـإذا لـم توجـد الأوكسالوأسـيتات Oxaloacetate بكميات كافية يتحول إستخدام أسيتيل قـرين الإنـزيم A إلـي إنتـاج الأسيتوأسيتات . ويمكن للأوكسالوأسيتات أن تمنع الكيتونية عن طريق أخـذ أسـيتيل قرين الإنزيم A لإنتاج السترات وتتراكم الأجسام الكيتونية في غيابها .

وفي الأنسجة التي يحدث فيها تكوين الجلوكوز من أصل غير كربوهيـدراتي Gluconeogenesis مثل الكبد وقشرة فوق الكلية تمر الأوكسالوأسيتات منفصـلة عـن عملية نقل مجموعة الأمين Transamination بتفاعلين يمكن حدوثها : الأول هو تكوين

الفوسفوبيروفات Phosphopyrovate (التفاعل A في الشكل التالي) والآخر بالإرتباط مع أسيتيل قرين الإنزيم A لتكوين السترات (التفاعل B في الشكل التالي) .



شكل يبين العلاقة بين الكيتونية وتكوين الجلوكوز من مواد غير كربوهيدراتية من الاكتات ومن الأحماض الأمينية المكونة للجليكوجين (قارن هذا الشكل بتفاعل أكسدة الأحماض الدهنية)

وتتحطم السترات بعد ذلك إلي ثاني أكسيد الكربون والماء عن طريق دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل Tricarboxylic acid cycle.وعندما تصبح الحاجة إلي الكربوهيدرات ملحة وكبيرة كما هو الحال عند الإصابة بمرض السكر وفي حالات الصيام والرضاعة وإدرار اللبن يسود التفاعل A ويستخدم الأوكسالوأسيتات في تكوين الجلوكوز إما من اللاكتات أو من الأحماض الأمينية المكونة للجليكوجين . وتكون

النتيجة عدم إمكان أكسدة قرين الإنزيم A المتكون من أكسدة الأحماض الدهنية عن طريق دورة حمض الستريك ويتحول إلي تكوين الأسيتوأسيتات Acetoacetate بكميات كبيرة عادة .

وعندما يزداد الحاجة إلي تكوين الجلوكوز من مواد غير كربوهيدراتية Gluconeogenesis وذلك عندما يزداد إستخدام الكربوهيدرات بكميات كبيرة يسود التفاعل B ويتم تمثيل الأوكسالوأسيتات عن طريق إرتباطها مع أسيتيل قرين الإنزيم A لتكوين السترات التي تتأكسد بعد ذلك إلي ثاني أكسيد الكربون والماء في دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل Tricarboxylic acid cycle ويكون تكوين الأسيتوأسيتات غير كبير تحت هذه الظروف .

وعندما يزداد الحاجة إلي الجلوكوز كما هو الحال عند الإصابة بمرض السكر أو في حالات الصيام أو الرضاعة أو إدرار اللبن فإنه لا يمكن للكبد أن يواجه بطريقة مرضية كل الإحتياجات الفسيولوجية . . بل يمكن للكبد في هذه الحالة أن يكون أقصي كمية ممكنة من الجلوكوز عن طريق تحليل الجليكوجين Glycogenolysis أو عن طريق تكوين الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية Gluconeogenesis وبذا تتداخل عمل دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل Tricarboxylic acid cycle الطبيعية بحيث تظهر الأجسام الكيتونية كنواتج ثانوية لتنفس الكبد . ويتواكب مع ذلك تباطؤ تكوين الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية إذا إستعملت الأوكسالوأسيتات في تنفس الخلايا .

ويطلق علي منع أكسدة الجلوكوز أثناء فترات نقص الكربوهيدرات والمؤدية إلي خروج الأحماض الدهنية الغير مؤسترة (NEFA) من مخازن الجسم وما يستتبع ذلك من أكسدة الدهن إصطلاح دورة 'Randle the 'glucose fatty acid cycle .

التخليق الحيوي لليبيدات
The Biosynthesis of Lipids

بعيدا عن دهن الغذاء تكون الكربوهيدرات هي المصدر الرئيسي للأحماض الدهنية في جسم الحيوان والتي تتكسر إلي بيروفات بآلية تم شرحها . وتنتج البيروفات أسيتيل قرين الإنزيم A عن طريق نزع مجموعة الكربوكسيل التأكسدي Oxidative decarboxylation تحت تأثير الثيامين بيروفوسفاتات (TPP) Thiamine pyrophosphate – Lipoate – NAD – قرين الإنزيم A – أيونات الماغنيسيوم . ويعتبر الأسيتيل قرين الإنزيم A والأسيتات النشطة مادة البداية في التخليق الحيوي للأحماض الدهنية .

ولقد أوضح العالم Lynen ورفاقه الآلية التي يتم بها بناء سلاسل الحمض الدهني من وحدات من قرين الإنزيم A بمساعدة إنزيم تخليق الأحماض الدهنية المعروف بإسم الـ Fatty acid synthetase . وتبدأ الخطوة الأولي بتكوين مالونيل قرين الإنزيم A (Malonylcoenzyme A) .

$$\underset{\text{malonic acid}}{\overset{COOH}{\overset{|}{CH_2—COOH}}} \qquad \underset{\text{malonyl-CoA}}{\overset{COOH}{\overset{|}{CH_2—CO—SCoA}}}$$

وتكوين الـ Malonylcoenzyme A بإضافة مجموعة كربوكسيل Carboxylation لأسيتيل قرين الإنزيم A في وجود الـ ATP والمنجنيز تحت تأثير الإنزيم المعروف بإسم Acetyl-CoA carboxylase وهو إنزيم محتوي علي البيوتين (Biotin-containing enzyme) وذلك طبقا للمعادلة التالية :

$$CH_3CO—S—CoA + CO_2 + ATP \xrightarrow[\text{biotin}]{Mn^{++}} \overset{COOH}{\overset{|}{CH_2}}—CO—S—CoA + ADP + Pi$$

وتخلق الأحماض الدهنية (مثل حمض البالمتيك Palmitic) مثلا في الجزء الذائب من السيتوبلازم تحت تأثير الـ Fatty acid Synthetase complex وهو معقد يحتوي علي ٦ إنزيمات مرتبطة ببروتين بسيط يسمي Acyl carrier protein (ACP) ذو وزن جزيئي حوالي ١٠٠٠٠ . ولقد تم دراسة هذا المعقد الإنزيمي في كبد الحمام

وفي الـــ *E. coli* والخميرة . ويتكون هذا المعقد فـــي الخميـــرة مـــن ٧ بروتينـــات مرتبطة بإنتظام في عنقود وزنهالجزيئي ٢,٣ X ١٠ [٦] .

ويحتوي سلسلة عديد الببتيد للـــــ Acyl carrier protein (ACP) علـــي شـــق سيرين Serine residue مرتبط بالبانتثين Pantetheine (وهـــو عبـــارة عـــن حمـــض البانتوثينيــــك Pantothenic acid مـــــرتبط بمركـــــب الميركابتوإيثايـــــل أمـــــين Mercaptoethylamine) بشق فوسفات Phosphate residue بالشكل التالي :

serine residue — NH — CH-CH_2-O-phosphate-pantothenic acid-mercaptoethylamine (-SH) — CO

وتنتقل مجاميع الأسيل Acyl groups للأسيتيل قرين الإنزيم A (acetyl CoA) و المالونيل قرين الإنزيم A (malonyl CoA) إلي مجموعة الســـلفوهيدريل (SH -) للـــ Acyl carrier protein (ACP) كالآتي :

$$CH_3CO\text{-}S\text{-}CoA + ACP\text{-}SH \rightarrow CH_3CO\text{-}S\text{-}ACP + CoA\text{-}SH$$

acetyl-S-ACP

$$\underset{CH_2CO\text{-}S\text{-}CoA}{COOH} + ACP\ SH \rightarrow \underset{CH_2CO\text{-}S\text{-}ACP}{COOH} + CoA\text{-}SH$$

malonyl-S-ACP

عندئذ يتفاعل الـــ acetyl-S-ACP مع الـــ malonyl-S-ACP معا ويخرج ثـــاني أكسيد الكربون وقرين الإنزيم A ليكون Acetoacetyl-S-ACP الذي يختـــزل بواســـطة الـــ NADPH إلي شق β - hydroxybutyryl بـــإنزيم β -ketoacyl-ACP-reductase وينتج عن إزالة الماء بواسطة إنـــزيم enoyl ACP dehydratase تكـــوين Carotonyl-S-ACP الذي يتم إختزاله بواسطة الـــ NADPH تحت تأثير إنزيم Carotonyl -ACP-reductase ليعطي butyryl-S-ACP ويتفاعل المركب الأخير مـــع الـــــ malonyl-S-ACP بـــنفس تتابع الخطوات السابقة ليعطي الـــ Fatty acyl-S-ACP derivative مع ذرتين أخـــرتين في السلسلة وهكذا تتكرر العملية حتي يتكون شق البالميتيـــل Palmityl derivative ذو الـــ ١٦ ذرة كربون . ينفصل الـــ ACP ويخرج حمـــض البالمتيـــك Palmitic acid .

ومن المهم أن نشير إلي أنه تتم العملية علي طول السلسلة بينما يظل جــزء الــــ Fatty acyl مرتبط مع الـــ ACP . ونوضح في الشكل التالي تلك التفاعلات :

$CH_3CO-S-ACP$ + $CH_2(COOH)CO-S-ACP$

acetyl-S-ACP malonyl-S-ACP

$CH_3COCH_2CO-S-ACP + CO_2 + ACP-SH$

acetoacetyl-S-ACP

β-ketoacyl-ACP-reductase ($NADPH + H^+ \rightarrow NADP^+$)

$CH_3CHOHCH_2CO-S-ACP$

β-hydroxybutyryl-S-ACP

enoyl-ACP-dehydratase (H_2O)

$CH_3CH=CHCO-S-ACP$

crotonyl-S-ACP

crotonyl-ACP-reductase ($NADPH + H^+ \rightarrow NADP^+$)

$CH_3CH_2CH_2CO-S-ACP$

butyryl-S-ACP

$CH_2(COOH)CO-S-ACP$

$CH_2(COOH)CO-S-ACP$

$CH_3(CH_2)_{14}CO-S-ACP$

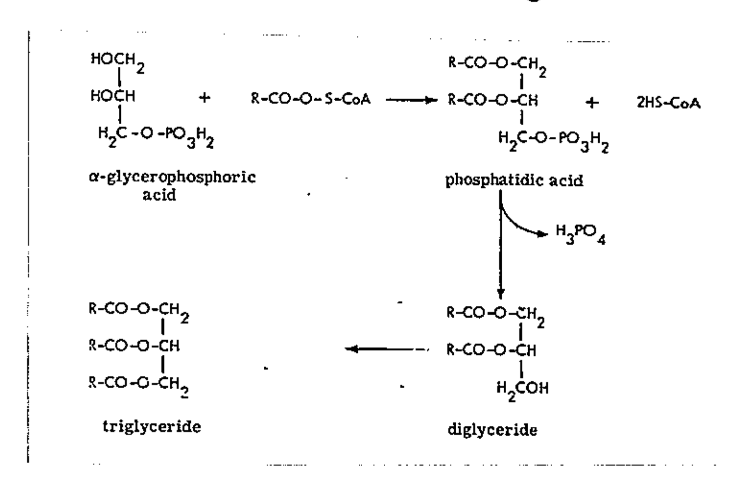
palmityl-S-ACP

ويجدر بنا أن نشير إلي أهمية الـــ NADPH وهي الصورة المختزلة مـــن المركـــب Nicotinamide adenine dinucleotid phosphate (NADP)في تخليق الحمض الدهني . ويتم تكوينه في دورة البنتوزفوسفات Pentose phosphate cycle التي تكون نشطة في الكبد علي وجه الخصوص وكذا في النسيج الدهني . ويزداد إمداد الـــ (NADPH) في النسيج الدهني عند تنبيه الإستفادة من الجلوكوز بواسطة الإنسولين .

3 Glucose 6-phosphate + 6 $NAD^+ \rightarrow$ Glyceraldhyde 3-phosphate + 3 CO_2 + 2Glucose 6-phospate + 6 NADPH + 6 H^+

ويتكون الجليسيرول علي هيئة ألفا جليسيرول فوسفات α-glycerol phosphate بإختزال الجليسير الدهيد ٣-فوسفات Glyceraldhyde 3-phosphate الناتج في مسار البيتوز فوسفات Pentose phosphate pathway أو أثناء تحليل الجلوكوز glycolysis أو بفسفرة الجليسيرول بواسطة إنزيم الفوسفوجليسيرول كينيز Phosphoglycerol kinase والـ ATP . يتفاعل الألفا جليسيرول فوسفات بجزئين من مشتق قرين الإنزيم A للحمض الدهني لإنتاج حمض الفوسفاتيديك Phosphatidc acid الذي ينزع منه الفسفرة Dephosphorylated بواسطة إنزيم الفوسفاتيز Phosphatase لإنتاج ثنائي جليسيريد Diglyceride الذي يمكن له أن يتفاعل مع جزيئ ثالث من شق من أسيتيل مشتق قرين الإنزيم A لتكوين ثلاثي جلسريد Triglyceride .

والتفاعلات الآتية توضح ما سبق أن أوضحنا



وفي التخليق الحيوي للفوسفوليبيدات يتفاعل حمض الفوسفاتيديك Phosphatidc acid مع السيتيدين ثلاثي الفوسفات (CTP) Cytidine triphosphate ليكون ثنائي جليسيريد السيتيدين ثنائي الفوسفات Cytidine diphosphate diglyceride الذي يتفاعل مع السيرين Serine لتكوين فوسفاتيديل السيرين Phosphatidyl serine بينما ينفصل السيتيدين أحادي الفوسفات (CMP) Cytidine monophosphate وقد تنزع مجموعة الكربوكسيل من الفوسفاتيديل سيرين Phosphatidyl serine لتكوين الفوسفاتيديل أيثانولامين Phosphatidyl ethanolamine الذي يحدث له ميثلة methylated تحت تأثير مركب S-adenosylmethionine كمعطي لمجموعة الميثيل ليكون الليسيثين Lecithin

والتفاعلات الآتية تبين ما سبق أن أوضحنا :

$$\begin{array}{l} R\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH_2 \\ R\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH \\ \quad H_2COPO_3H_2 \end{array} + CTP \longrightarrow \begin{array}{l} R\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH_2 \\ R\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH \\ \quad H_2CO-CDP \end{array} + PPi$$

phosphatidic acid → CDP diglyceride

$$\begin{array}{l} R\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH_2 \\ R\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH \\ \quad H_2CO-CDP \end{array} + HOCH_2\text{-}CH(COOH)\text{-}NH_2 \longrightarrow \begin{array}{l} R\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH_2 \\ R\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH_2 \\ \quad H_2C-O-P(OH)(=O)-O-CH_2\text{-}CH(COOH)\text{-}NH_2 \end{array}$$

CDP diglyceride + serine → phosphatidyl serine

phosphatidyl serine $\xrightarrow{-CO_2}$ phosphatidyl ethanolamine

$$\begin{array}{l} R\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH_2 \\ R\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH \\ \quad H_2C-O-P(OH)(=O)-O-CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2 \end{array}$$

phosphatidyl ethanolamine $\xrightarrow{\text{methylation}}$ lecithin

$$\begin{array}{l} R\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH_2 \\ R\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH \\ \quad H_2C-O-P(O^-)(=O)-O-CH_2\text{-}CH_2\text{-}\overset{+}{N}(CH_3)_3 \end{array}$$

وفي الحيوانات المجترة يتخمر السيليولوز بواسطة الكائنـــات الحيـــة الدقيقـــة الموجودة في الكرش لتعطي أحماض دهنية قصيرة السلسلة مثـــل الأســـيتات Acetate والبيوترات Butyrate الذي يمكن إستخدامه في التخليق الحيوي للأحمـــاض الدهنيـــة طويلة السلسلة والبروبيونات Propionate الذي يعمل كمصدر رئيسي للجلوكوز .

وبعد تحول مشق قرين الإنزيم A (Co –enzyme A drvative) بواسطة تفاعـــل الثيوكينيز (Thiokinase reaction) تكتسب البروبيونات مجموعة كربوكســـيل Carboxylated وتعطي مركب الـــ Methylmalonyl CoA وهو ما يوضحه التفاعل التالي :

$$CH_3CH_2CO\text{-}S\text{-}CoA + CO_2 + ATP \rightleftharpoons CH_3CH(COOH)\text{-}CO\text{-}S\text{-}CoA + ADP + Pi$$

propionyl-CoA → methylmalonyl-CoA

يتحول الـــ Methylmalonyl CoA بالتالي بواســـطة إنـــزيم Methylmalonyl mutase إلي Succinyl CoA في وجود مشتق الـــ 5'–deoxyadenosyl لفيتامين B_{12} . وهو ما يبينه التفاعل التالي :

$$CH_3CH(COOH)CO\text{-}S\text{-}CoA \xrightarrow{\text{methylmalonyl mutase}} CH_2(COOH)CH_2CO\text{-}S\text{-}CoA$$

methylmalonyl-CoA → succinyl-CoA

يدخل الـ Succinyl CoA دورة حمض الستريك حيث يمكن أن يعطي جلوكوز بتفاعلات عكس تفاعلات تحليل السكر . وللمجترات نشاط كبير لإنزيم Methylmalonyl mutase وإحتياجات كبيرة من فيتامين B_{12} أو الكوبالت .

التنظيم الهرموني لتمثيل الدهون

Hormonal Regulation of Fat Metabolism

يتم تنظيم المراحل المختلفة لتمثيل الدهون بالجهاز الهرموني بما يمكن تلخيصه كالآتي :

١) يخفض الإنسولين من الأحماض الدهنية الغير مؤسترة (NEFA) في بلازما الدم بالإقلال من إفراز الأحماض الدهنية من النسيج الدهني . ويؤدي ذلك إلي إستخدام الجلوكوز ٦- فوسفات عن طريق مسار البنتوز فوسفات . وبذلك يزيد إمداد الـ NADPH وبالتالي تشجيع التخليق الحيوي للأحماض الدهنية .

٢) ينبه الأدرينالين تحريك الدهن من مخازنه وبذا يزداد تركيز الأحماض الدهنية الغير مؤسترة (NEFA) في البلازما .

٣) لهرمون النمو تأثير مشابه ولكنه يعمل بطريقة أكثر بطأ

٤) يعمل كل من هرمونات الـ ACTH والـ TSH والجلوكاجون علي تنبيه تمثيل الدهون .

٥) يكون للبروستاجلاندين من النوع E تأثيرات مضادة لهذه التأثيرات .

٦) يظهر الجلوكوكورتيكويدات تأثير غير مباشر علي تمثيل الدهن من خلال تأثيرها علي تمثيل الكربوهيدرات .

تمثيل الكولستيرول
The Metabolism of Cholesterol

تبلغ كمية الكوليستيرول في جسم الإنسان البالغ وزنه ٧٠ كجم ١٤٠ جرام. وتبلغ كمية الكوليستيرول المأخوذة يوميا ما بين ٤, و ٨, جم . ويمتص الكوليستيرول المأكول مع باقي الليبيدات بينما لا يتم إمتصاص العديد من الإستيرولات والتي تشمل الإستيرولات النباتية من القناة الهضمية . لذا يبدو وجود آلية تنظيمية للإمتصاص الكوليستيرول حيث يتم إمتصاص جزء صغير جدا من الكوليستيرول المأكول . حتي أنه في حالة تناول غذاء عالي المحتوي الكوليستيرولي فإن الإنسان يمتص منها ١٥ ملليجم/كجم وزن جسم/ اليوم . ويثبط كمية الكوليستيرول الممتص بتكوين الكولستيرول داخل الجسم والذي يبلغ ١٤ ملليجم/كجم وزن جسم/ اليوم وحيث أن كمية الكولستيرول الكلية في الجسم تبلغ ٢٠٠٠ ملليجم/ كجم وزن جسم تبلغ نسبة دورة الكوليستيرول ٧, % من الكولستيرول الكلي .

وتزداد كمية الكوليستيرول المخلقة داخليا في الفأر زيادة كبيرة حيث تصل إلي ٧ ملليجم/كجم وزن جسم/يوم بينما تبلغ كمية الكوليستيرول الكلية ٢٠٠٠ ملليجم/كجم وزن جسم . وبذا تكون دورة الكولستيرول كبيرة جدا .

ويوجد الكوليستيرول طبيعيا في دم الإنسان بنسبة ١٥٠ : ٢٥٠ ملليجم/١٠٠ ملليلتر ويوزع بالتساوي بين الخلايا والبلازما . ويوجد الكوليستيرول في الخلايا علي صورة حرة أساسا بينما يوجد منه ٧٠% علي صورة إستر الكولستيرول . وينتقل الكوليستيرول في البلازما مثله في ذلك مثل باقي الليبيدات مرتبطا مع البروتينات علي هيئة ليبوبروتينات ذائبة في الماء والتي يمكن فصلها عن طريق الفصل الكهربي Electrophoresis إلي ألفا وبيتا . ويوجد ٧٠% من كوليستيرول البلازما في الجزء بيتا ليبوبروتين وباقي الـ ٣٠% علي صورة ألفا ليبوبروتين. وعليه يتراوح المحتوي الكلي للكوليستيرول في بلازما الدم في الإنسان البالغ وزنه ٧٠ كجم ما بين ٤ : ٦ جم وتحسب فترة نصف العمر فيه ما بين ٨ : ١٥ يوما .

وللكوليستيرول وأملاحه الموجودة في الدم أهمية أساسية للأنسجة حيث أنه مطلوب لإصلاح الأغشية ولإنتاج الهرمونات الإستيرويدية وبعض الفيتامينات وأملاح

الصفراء . وعليه فإنه من غير المرغوب فيه تخفيض مستوي كولستسرول الدم بأي حال من الأحوال إلي أقل من ١٥٠ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر .

ومن ناحية أخري يكون إرتفاع مستوي كولستيرول الدم إلي أعلي من ٣٠٠ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر غير مرغوب فيه . غير أنه قد يرتفع مستوي كولستيرول الدم إلي ٧٠٠ ملليجم/١٠٠ ملليلتر عند الإصابة ببعض الأمراض مثل مرض البول السكري والمكسوديما Myxoedema . ويعتقد وجود علاقة بين أمراض الشرايين والتمثيل الغذائي للكولستيرول والدهون .

ويوحد علاقة ضعيفة ـ في الإنسان ـ بين مستوي كولستيرول الدم وكمية المتناول منه ولكن قد يرتفع مستوي كولستيرول البلازما بطريقة كبيرة بزيادة كولستيرول الغذاء مع ظهور ورم عجيني atheroma .

ويمكن تقسيم طريقة التخليق الحيوي للكولستيرول من الأسيتات إلي أربعة مراحل رئيسية نوجزها فيما يلي :

١) تكوين حمض الميفالونيك Mevalonic acid المحتوي علي ٦ ذرات كربون من ثلاثة جزيئات من الأسيتات .

٢) تحويل ٦ جزيئات من حمض الميفالونيك إلي مركب الإسكوالين Squalene وهو مركب هيدروكربونس مكون من ٣٠ ذرة كربون وذلك من خلال سلسلة من المركبات الوسطية المفسفرة Phosphorylated intermediates .

٣) أكسدة وتحلقن (Cyclization) الإسكوالين Squalene وتحويله إلي مركب لانوستيرول Lanosterol وهو أول إستيرول حلقي طليعي .

٤) تحول الانوستيرول إلي كولستيرول الذي يحتوي علي ٢٧ ذرة كربون . ويشمل هذا التحول إزالة ٣ مجاميع ميثيل وإعادة ترتيب الرابطة الزوجية في مركب الانوستيرول .

وبذا يمكن تلخيص مراحل التخليق الحيوي للكولستيرول كما يلي

Acetate → Mevalonic acid → Squalene → Lanosterol → Cholesterol

أسيتات حمض الميفالونيك إسكوالين لانوستيرول كولستيرول

١) ويبدأ التخليق الحيوي للكولستيرول كما بينا من وحدتين كربونية متمثلة في صورة أسيتيل قرين الإنزيم A المتكون إما مــن الأحمــاض الدهنيــة أو مــن تمثيــل الكربوهيدرات خلال البيروفات . يتكاثف جزيئين من أسيتيل قــرين الإنــزيم A لتكوين أسيتوأسيتيل قرين الإنزيم A . الذي يتفاعل مع جزئ ثالث مــن أســيتيل قرين الإنزيم A لتكوين β-hydroxy -β-methylglutaryl CoA الذي يتحــول إلــي مركب وسطي هام هو حمض الميفالونيك Mevalonic acid الذي يــتم تنشــيطه بجزيــئين من الــ ATP بتحويله إلي حمــض المــيفالــونيك ثنائي الفوســفات 5-diphosphomevalonic acid أو Mevalonic acid 5-phosphate

$$CH_3CO-S-CoA + CH_3COCH_2CO-S-CoA$$

$$\downarrow$$

$$HOOC-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{OH}{|}}{C}}-CH_2-CO-S-CoA + HS-CoA$$

β-hydroxy-β-methylglutaryl-CoA

$$\downarrow \; NADPH + H^+ \rightarrow NADP^+$$

$$HOOC-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{OH}{|}}{C}}-CH_2-CH_2OH + HS-CoA$$

mevalonic acid

$$\downarrow \; 2ATP \rightarrow 2ADP$$

$$HOOC-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{OH}{|}}{C}}-CH_2-CH_2-O-P_2O_6H_3$$

5-diphosphomevalonic acid

٣) يفقد الــ 5-diphosphomevalonic acid ثاني أكسيد الكربون وماء في وجــود الــــ ATP ليكون مركب Isopentyl pyrophosphate الذي قد يوجد أيضا علي صــورة الــ 3,3-dimethylallyl pyrophosphate وتعتبر هذه المركبات طلائع للعديــد مــن المركبات الهامة من الناحية الحيويــة والتــي تشــمل المطــاط والكاروتينويــدات والصبغات والكولستيرول .

$HOOC-CH_2-C(CH_3)(OH)-CH_2-CH_2-O-P_2O_6H_3$ → $CO_2 + H_2O$

$(CH_3)_2C=CH-CH_2-O-P_2O_6H_3$ ⇌ $CH_2=C(CH_3)-CH_2-CH_2-O-P_2O_6H_3$

3,3-dimethylallyl pyrophosphate — isopentenyl pyrophosphate

٤) يتفاعل جزئ من الـ 3,3-dimethylallyl pyrophosphate مع جـــزئ من الـــ Isopentyl pyrophosphate لتكوين Fernesyl pyrophosphate الذي يتفاعل مع جزئ آخر من الـ Isopentyl pyrophosphate مع خروج فوسفور غير عضوي في كل مرحلة

$(CH_3)_2C=CH-CH_2-O-P_2O_6H_3 + CH_2=C(CH_3)-CH_2-CH_2-O-P_2O_6H_3$ → PP

$(CH_3)_2C=CH-CH_2-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-O-P_2O_6H_3$

geranyl pyrophosphate

\+ $CH_2=C(CH_3)-CH_2-CH_2-O-P_2O_6H_3$ → PP

$(CH_3)_2C=CH-CH_2-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-O-P_2O_6H_3$

farnesyl pyrophosphate

٤) وأخيرا يتكاثف جزيئين مـــن الـــ Fernesyl pyrophosphate ليكـــون الـــ Squalene الذي يتحول إلي كولستيرول نتيجة لقفل الحلقات الكربونية وفقـد مجموعة الميثايل بمساعدة الإنزيمات الموجودة في خلايا الكبد .

والتفاعلات الآتية تبين ما سبق أن أوضحناه

farnesyl pyrophosphate
(2 mols.)

$NADPH + H^+$

$NADP^+ + 2PP$

squalene

cholesterol

ويسبب حدوث نقص في تمثيل الكربوهيدرات عند مرضى البول السكري إلـــي زيادة أكسدة الأحماض الدهنية وبذا يتكون بعض الأسيتيل قرين الإنزيم A الذي يتحول إلي كولستيرول حيث يتميز هذا المرض بإرتفاع كولستيرول الدم .

البروتيـــــنات
Proteins

البروتينات مركبات عضوية شديدة التعقيد تحتوي علي النيتروجين . توجد في كل الخلايا الحيوانية والنباتية حيث تكون الجزء الأكبر من السيتوبلازم . ويتم تكـوين البروتينات داخل النباتات وتنتقل منها إلي الحيوانات عـن طريـق غذائـه . وتعتبـر البروتينات دون شك أكثر المواد المعروفة في المملكة العضوية Organic Kingdum – إذا صح هذا التعبير – أهمية . وعن طريقها تتحقق الظاهرة الرئيسية للحياة . وتكون البروتينات والكربوهيدرات والدهون الأقسام الرئيسية الكبيرة للمركبات الغذائيـة . إلا أن وظيفة البروتينات الأساسية ليست إمداد الطاقة كما هي الحقيقة في القسمين الآخرين (الكربوهيدرات والدهون) . بل تنحصر وظيفتها في تكوين مركبات معينـة أساسـية لأنسجة الكائنات الحية . وعلي الرغم من أن المملكة النباتية تحتوي علي العديـد مـن الكائنات الحية (البكتيريا) القادرة علي تخليق البروتينات من مركبات عضوية وغيـر عضوية فإن هذه القدرة مفقودة إلي حد كبير في الحيوانات الراقية . حيث يجب عليها أن تعتمد علي البروتينات السابق تكوينها في النباتات أو علي منتجات تحليلها أو مكونات تكوينهـا وهي الأحماض الأمينية من نوع ألفا (α - amino acids) لإستمرار حياتها .

وقدرة الكائنات الحية علي تخزين البروتينات محدودة وصغيرة نسبيا بالمقارنة بقدرتها علي تخزين الكربوهيدرات والدهون . وعموما يتم تخزين البروتينـات تحـت ظروف خاصة كما يحدث في بيض الطيور وحبوب النباتات ويكـون هـذا التخـزين لغرض إستخدامها بواسطة جنين الكائن الحي أثناء طور التكوين والتطـور وإلـي أن يصبح له القدرة علي الحصول عليها من غذائه والإستفادة منها من مكونـات بيئتـه . وعلي الرغم من كون الكربوهيدرات والليبيدات من المكونات الأساسية للمعقد الغروي الذي يطلق عليه المادة الأولية أو البروتوبلازم (Protoplasm) فإن للبروتينـات أهميـة عظيمة ليس فقط لخصائصها الفسيولوجية والكيميائية الغير عادية ولكن لكونها تعطـي العديد من أنواع الخلايا تخصصها الذي يميزها بقدرات حيوية خاصة . فقـد توجـد الليبيدات والكربوهيدرات بصورة متماثلة أو متطابقة في خلايا النبات والحيـوان مـن

الأجناس المختلفة شديدة التباين إلا أن البروتينات تكون مميزة بشكل كبير ودقيق لمختلف أجناس النبات والحيوان بل يمتد هذا التميز إلي الأعضاء بل والأنسجة داخل الأعضاء لأفراد الجنس الواحد .

تركيب البروتينات Composition of proteins :

تختلف البروتينات عن كل من الكربوهيدرات والدهون ليس في وظائفها الحيوية في الجسم ولكنها تختلف أيضا من حيث تركيبها الأساسي فبالإضافة إلي الكربون والإيدروجن والأكسوجين الموجودة في كل من الدهون والكربوهيدرات تحتوي البروتينات بصفة خاصة علي النيتروجين وبصفة عامة علي الكبريت أيضا . وتختلف نسبة تلك العناصر بشكل واسع بإختلاف أنواع البروتينات ومصادر وجودها حيث تتراوح نسبها كالآتي :

الكربون	٥٠ : ٥٥%	الأكسوجين	١٩ : ٢٤%
الإيدروجين	٦ : ٧,٣ %	النيتروجين	١٣ : ١٩ %
الكبريت	صفر : ٤%		

كما قد تحتوي البروتينات علي بعض العناصر الأخري مثل الفوسفور – الحديد – النحاس – اليود – المنجنيز – الزنك وغيرها من العناصر. ولا توجد أي من الأحماض الأمينية من نوع ألفا (α - amino acids) والتي تمثل الوحدات الأساسية التي يبني منها البروتينات في الجسم علي أي من العناصر الأخيرة ما عدا اليود . وإلي أن تتوفر لدينا المعلومات الدقيقة بخصوص تركيب مكونات جزئ البروتين فقد يفترض إرتباط هذه العناصر بالبروتين بإحدي الطرق الغير معروفة . أو قد تكون من مكونات بعض المواد الغير بروتينية التي ترتبط بالبروتين بطريقة تعطي صفات جديدة ومميزة للمركب المتكون كما هو الحال في الحديد .

التحليل المائي للبروتينات ونواتجه :

تتحلل البروتينات بواسطة التحليل المائي (Gydrolysis) الذي يمكن إجراؤه بإحدي الطرق الآتية :

١) بالغليان مع الأحماض المعدنية أو القواعد القوية إما تحت الضغط الجوي العـــادي أو بزيادة الضغط

٢) بالمعاملة بالأحماض السلفونية طويلة السلسلة (Long-chain sulfonic acids) مثل أحماض الـــ cetyl –sulfonic acid والـــ Diphenylbenzenesulfonic acid ... وغيرها

٣) بالهضم بواسطة الإنزيمات المحللة للبروتينات Protelytic enzymes .

ويؤدي التحليل المائي للبروتينات بأي من الطرق السابقة إلي تكوين سلسلة من الأجـــزاء أو القطـــع الغيـــر مميـــزة ذات تركيـــب أقـــل تعقيـــدا تعـــرف بالبروتيوزات (Proteoses) ـــ الببتونات (Peptones) ـــ عديدات البيتيد (Polypeptide) أما الناتج النهائي للتحليل المائي للبروتينات فهو الأحماض الأمينية (Amino acids) . وحيث أن الأحماض الأمينية تعتبر الوحدات البنائية الأساسية لجزي البروتين لذا نبـــدأ بدراسة هذه الجزيئات التركيبية :

الأحماض الأمينية Amino acids :

تتحل البروتينات إلي أحماض أمينية مـــن النـــوع ألفـــا (α - amino acids). وترتبط مجموعة الأمين (NH_2) في هذه الأحماض بذرة الكربون الموجودة في الموقـــع ألفا (أي ذرة الكربون التالية لتلك التي يرتبط بمجموعة الكربوكسيل (COOH) . ولهذه الأحماض الأمينية رمز عام هو :

$$R-\overset{\overset{\displaystyle H}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle NH_2}{|}}{C}}-COOH$$

وتختلف الأحماض الأمينية فيما بينها حسب طبيعة الشق (R) المرتبط بذرة الكربـــون ألفا (α - carbon atom).

تقسيم الأحماض الأمينية Classification of Amino acids :

قد تقسم الأحماض الأمينية علي حسب عدد مجاميع الأمين (NH_2) ومجـــاميع الكربوكسيل (COOH) الداخلة في تركيبها إلي ثلاثة مجاميع أساسية هي :

١) **الأحماض الأمينية المتعادلة Neutral Amino Acids :** وهي الأحماض الأمينية التي تحتوي علي مجموعة واحدة من كل من الأمين و الكربوكسيل .

٢) **الأحماض الأمينية الحامضية Acidic Amino Acids :** وهي الأحماض الأمينية التي تحتوي علي مجموعة كربوكسيل إضافية .

٣) **الأحماض الأمينية الحامضية Acidic Amino Acids :** وهي الأحماض الأمينية التي تحتوي علي نيتروجين قاعدي Basic Nitrogen إضافية .

وقد تقسم الأحماض الأمينية تحت كل قسم من الأقسام السابقة حسب طبيعة الشق R في التركيب العام إلي إما :

١) الأحماض الأمينية الأليفاتية (Aliphatic) (أي ذات السلسلة (R) المستقيمة)

٢) الأحماض الأمينية الأروماتية (Aromatic) (أي ذات السلسلة (R) ذات التركيب الحلقي)

٣) الأحماض الأمينية ذات النواة المختلطة (Aromatic) (أي ذات السلسلة (R) ذات التركيب المختلط Heterocyclic nucleus)

أولا : الأحماض الأمينية المتعادلة
Neutral Amino Acids or Monoamino – Monocaboxylic Amino Acids

وتحتوي هذه الأحماض علي مجموعة أمين واحدة ومجموعة كربوكسيل واحدة ويكون تفاعل المحلول لهذه الأحماض متعادل أساسا . وتمثل هذه الأحماض المجموعة الكبيرة في جزئ البروتين وتقسم هذه المجموعة إلي ثلاثة تحت مجموعات :

١) الأحماض الأمينية الأليفاتية أو مستقيمة السلسلة (Aliphatic Amino Acids) وتشمل سبعة أحماض أمينية هي :

1. Glycine, $C_2H_5O_2N$ (aminoacetic acid)

$$H-\overset{\displaystyle NH_2}{\underset{\displaystyle H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-COOH$$

2. Alanine, $C_3H_7O_2N$ (α-aminopropionic acid)

```
      NH2
      |
CH3—C—COOH
      |
      H
```

3. Serine, $C_3H_7O_3N$ (β-hydroxy-α-aminopropionic acid or β-hydroxy-alanine)

```
              NH2
              |
HO—CH2—C—COOH
              |
              H
```

4. Threonine, $C_4H_9O_3N$ (α-amino-β-hydroxy-*n*-butyric acid)

```
         H      NH2
         |      |
CH3—C——C—COOH
         |      |
        OH      H
```

5. Valine, $C_5H_{11}O_2N$ (α-aminoisovaleric acid or β,β-dimethylalanine)

```
CH3        NH2
    \      |
     CH—C—COOH
    /      |
CH3        H
```

6. Leucine, $C_6H_{13}O_2N$ (α-aminoisocaproic acid or β-isopropylalanine)

```
CH3               NH2
    \             |
     CH—CH2—C—COOH
    /             |
CH3               H
```

7. Isoleucine, $C_6H_{13}O_2N$ (β-methyl-α-aminovaleric acid or β-methyl-β-ethylalanine)

```
CH3—CH2        NH2
        \      |
         CH—C—COOH
        /      |
     CH3       H
```

٢) الأحماض الأمينية الأروماتية (Aromatic Amino Acids) : وتشمل :

8. Phenylalanine, $C_9H_{11}O_2N$ (β-phenyl-α-aminopropionic acid or β-phenylalanine)

$$C_6H_5-CH_2-\overset{\displaystyle NH_2}{\underset{\displaystyle H}{C}}-COOH$$

9. Tyrosine, $C_9H_{11}O_3N$ (β-parahydroxyphenyl-α-aminopropionic acid or β-parahydroxyphenylalanine)

$$HO-C_6H_4-CH_2-\overset{\displaystyle NH_2}{\underset{\displaystyle H}{C}}-COOH$$

٣) الأحماض الأمينية المحتوية علي كبريت Sulfur-containing Amino Acid : وتشمل

10. Cysteine, $C_3H_7O_2NS$ (β-thiol-α-aminopropionic acid)

$$HS-CH_2-\overset{\displaystyle NH_2}{\underset{\displaystyle H}{C}}-COOH$$

11. Cystine,[2] $C_6H_{12}O_4N_2S_2$ (di-(β-thiol-α-aminopropionic acid))

$$\begin{array}{l} S-CH_2-\overset{\displaystyle NH_2}{\underset{\displaystyle H}{C}}-COOH \\ | \\ S-CH_2-\overset{\displaystyle NH_2}{\underset{\displaystyle H}{C}}-COOH \end{array}$$

12. Methionine, $C_5H_{11}O_2NS$ (γ-methylthiol-α-amino-*n*-butyric acid)

$$CH_3-S-CH_2-CH_2-\overset{\displaystyle NH_2}{\underset{\displaystyle H}{C}}-COOH$$

٤) الأحماض الأمينية مختلفة التركيب الحلقي Heterocyclic Amino Acids : وتشمل

13. Tryptophan, $C_{11}H_{12}O_2N_2$ (β-3-indole-α-aminopropionic acid or β-indolealanine)

```
                        NH2
                        |
  (benzene)—C—CH2—C—COOH
            ||       |
            CH       H
           /
         NH
```

14. Proline, $C_5H_9O_2N$ (pyrrolidine-2-carboxylic acid)

```
CH2——CH2
|      |
CH2    CH—COOH
  \   /
   NH
```

15. Hydroxyproline, $C_5H_9O_3N$ (oxyproline or 4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid)

```
HO—CH——CH2
   |     |
   CH2   CH—COOH
     \  /
      NH
```

ثانيا : الأحماض الأمينية الحامضية

Acidic Amino Acids or Monoamino – dicaboxylic Amino Acids

وهي الأحماض التي تحوي في تركيبها علي مجموعة كربوكسيل إضافية وتصبح مجاميع الكربوكسيل أزيد من مجاميع الأمين لذا يكون تفاعلها حمضي وتشمل :

16. Aspartic acid, $C_4H_7O_4N$ (α-aminosuccinic acid)

```
    COOH
    |
    CH2
    |
H—C—NH2
    |
    COOH
```

17. Glutamic acid, $C_5H_9O_4N$ (α-aminoglutaric acid)

```
      COOH
       |
      CH2
       |
      CH2
       |
   H—C—NH2
       |
      COOH
```

ثانيا : الأحماض الأمينية القاعدية
Basic Amino Acids

وهي أحماض قاعدية التفاعل ويتم ترسيبها من مكونات التحليل المائي للبروتين بإضـــافة حمض الـ Phosphotungestic acid (ويمكن ترســيب أحمـــاض Proline and cystine بنفس الطريقة) وتشمل :

18. Histidine, $C_6H_9O_2N_3$ (β-imidazole-α-aminopropionic acid or β-imidazolealanine)

```
                     NH2
                      |
CH═C—CH2—C—COOH
 |     |              |
NH   N              H
   \ //
   CH
```

19. Arginine, $C_6H_{14}O_2N_4$ (δ-guanidino-α-aminovaleric acid)

```
                                              NH2
                                               |
NH2—C—NH—CH2—CH2—CH2—C—COOH
       ||                                      |
      NH                                      H
```

20. Lysine, $C_6H_{14}O_2N_2$ (α-ε-diaminocaproic acid)

```
                                          NH2
                                           |
NH2—CH2—CH2—CH2—CH2—C—COOH
                                           |
                                           H
```

21. Hydroxylysine, $C_6H_{14}O_3N_2$ (α-ε-diamino-δ-hydroxycaproic acid).

```
                                          NH2
                                           |
NH2—CH2—CH—CH2—CH2—C—COOH
                  |                        |
                 OH                       H
```

22. Citrulline, $C_6H_{13}O_3N_3$ (δ-carbamino-α-aminovaleric acid)

$$NH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-NH-CH_2-CH_2-CH_2-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{\overset{NH_2}{|}}{C}}-COOH$$

بعض النواتج الأخري للتحليل المائي للبروتينات :

تحتوي معظم البروتينات من الناحية العملية علـــي كــل الأحمــاض الأمينيــة المذكورة سالفا . ولكننا كثيرا ما نجد أن بعض الأحماض الأمينية إما أن تكون غائبــة كلية في بروتين معين أو موجودة بكميات قليلة جدا لدرجة عدم إمكان تقديرها بالطرق المعروفة . فالبروتين المسمي Zein المستخرج من الذرة لا يحتوي علـــي ليســين أو جليسين ولا يحتوي الجيلاتين علي التربتوفان كما لا يحتوي الإنسولين علي المثيونين . وقد نجد في بعض الحالات أن بروتين معين متخصص يحتوي علي أحماض أمينية لا توجد في أي بروتين آخر . ولعل من أهم الأمثلة علي ذلك هو الجلوبيــولين Globulin المستخرج من الغدة الدرقية فالثيروجلوبيولين Thyroglobulin يحتوي طبيعيــا علــي مشتقات التيروزين اليودي Iodinated tyrosine مثل التيروزين أحادي اليود Monoiodotyrosine والــ 3,5,diiodotyrosine or Iodogoroic acid والــــ 3',5',3,5 dteteraiodotyrosine or thyroxine ويوجد مشابهات الأيودوتيروزينات Iodotyrosines مثلMonobromotyrosine والــــ Dibromotyrosine في قرن البحر الذي يعيش في مياه البحر الأبييض المتوسط .

$$HO-C_6H_2I_2-CH_2-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{\overset{NH_2}{|}}{C}}-COOH$$

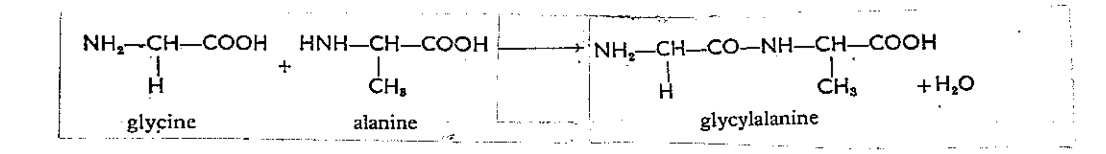
Diiodotyrosine

$$HO-C_6H_2I_2-O-C_6H_2I_2-CH_2-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{\overset{NH_2}{|}}{C}}-COOH$$

Thyroxine

البيتيدات Peptides

تتفاعل مجموعة الكربوكسيل في أحد الأحماض الأمينية مع مجموعة الأمـــين لحمض أميني آخر مع خروج ماء . وعليه فيمكن للجليسين Glycine أن يتفاعـــل مـــع الألانين Alanine بإحدي طريقتين لتكوين جليسيل ألانين Glycylalanine



أو ألانيل جليسين Alanylglycine

$$NH_2-CH(CH_3)-COOH + HNH-CH(H)-COOH \longrightarrow NH_2-CH(CH_3)-CO-NH-CH(H)-COOH + H_2O$$

alanine + glycine → alanylglycine

وقد يتفاعل الجليسيل ألانين Glycylalanine بعد ذلك أما عند مجموعة الأمين أو عند مجموعـــة الكربوكسيل بجزئ آخر من الجليسين ليكون إما جليسيل ألانيل جليسين Glycylalanylglycine

$$NH_2-CH(H)-CO-NH-CH(CH_3)-COOH + HNH-CH(H)-COOH \longrightarrow NH_2-CH(H)-CO-NH-CH(CH_3)-CO-NH-CH(H)-COOH$$

glycylalanine + glycine → glycylalanylglycine

أو جليسيل جليسيل ألانين Glycylglycylalanine كالآتي :

$$H_2N-CH(H)-COOH + HNH-CH(H)-CO-HN-CH(CH_3)-COOH \longrightarrow H_2N-CH(H)-CO-NH-CH(H)-CO-NH-CH(CH_3)-COOH$$

glycine + glycylalanine → glycylglycylalanine

ويسمي المركب الناتج من تكثيف Condensation الأحماض الأمينية بهـذه الطريقـة بالببتيد . أما مجموعة الــ (- CO – NH -) التي تربط أجـزاء الأحمـاض الأمينيـة فتعرف بالرابطة الببتيدية peptide bond ويعرف المركب الناتج من إرتباط حمضـين أمينين بهذه الطريقة بثنائي الببتيد Dipeptide مثل الجليسـيل ألانـين Glycylalanine أما إذا كان الإرتباط بين ثلاثة أحماض أمينية فيعرف المركب النـاتج بثلاثـي الببتيـد Tripeptide مثل الجليسيل ألانيل جليسين Glycylalanylglycine أما المركـب النـاتج من تكاثف عدد كبير من الأحماض الأمينية فيعرف بعديد الببتيد Polypeptide .

مما تقدم نري أنه من ضمن العشرين حمضا أمينيا الموجودة في الطبيعة فإنـه قد يتكرر أي منها أكثر من مرة عند تكوين الببتيدات . وطالما كـان هنـاك إحتمـال إختلاف طريقة تكرار و تتابع الأحماض الأمينية عند تكوين الببتيدات فإنه يصبح مـن الواضح تكوين أعداد لا حصر لها من عديدات الببتيد المختلفة . وعليه فإنه من الوجهة النظرية يمكن تكوين ٤٠٠ ثنائي الببتيد و ٨٠٠٠ ثلاثي الببتيد من العشـرين حمـض أميني المختلفة .

ويوجد من ضمن الببتيدات البسيطة نسبيا ما كان منها ذو أهمية خاصـة فـي النشاط البيولوجي مثل الجلوتاثيون Glutathione وهـو ببتيـد ثلاثـي مكـون مـن الجلوتاميك والسستين والجليسين (Glu – Cys – Gly) إسـمه Glutamylcysteylglycine. كما تتكون العديد من الهرمونات الغير إستيرويدية وبعض المضـادات الحيويـة مـن الببتيدات .

التمثـيل الغـذائي للبروتيـنات
Protein Metabolism

مما هو جدير بالتنويه أننا سنناقش قضايا التخليق الحيـوي للبروتينـات فـي الفصل التالي عند مناقشة دور الأحماض النووية فـي عمليـة التخليـق . وسنقتصـر مناقشتنا في هذا الفصل علي عمليات تكسير البروتينات وطرق الإستفادة منها .

يتم هضم البروتينات في الأمعاء الدقيقة حيث تعمل إنزيمات التربسين Trypsin والكيموتربسين Chymotrypsin ــ وهما من إنزيمـات الإندوببتيـديز التـي يفرزهـا البنكرياس Pancreatic endopeptidases ــ علي تجزئة جزيئ البروتين إلي عديدات الببتيد Polypeptides وتتكسـر عديـدات الببتيـد الناتجـة بواسـطة إنزيمـات الـ exopeptidases وإنزيمات الـ Carboxypeptidases إلي ببتيـدات ثنائيـة أو ثلاثيـة والتي بدورها تجزأ إلي أحماض أمينية . وبذا تكون الأحماض الأمينيـة هـي النـاتج النهائي لهضم البروتينات . ويتم إمتصاص معظم الأحماض الأمينيـة المتكونـة فـي الأمعاء الدقيقة حيث تدخل الدم عن طريق الدورة الدموية البابية لتنتقل إلـي الكبـد . بينما يتم نزع مجموعة الأمين من جزء صغير من تلك الأحماض الأمينية في الأمعاء. وتترك معظم أو كل الأحماض الأمينية الدم إلي الكبد والعضلات وتكون من نتيجة ذلك إرتفاع مستوي نيتروجين الأحماض الأمينية (Amino acid nitrogen) فـي دم الـدورة الجهازية إرتفاعا يزيد قليلا عن المستوي الطبيعي بحوالي ٤ملليجم/١٠٠ ملليلتـر بعـد تنـاول وجبة من البروتين علي الرغم من حدوث زيادة طفيفة في نيتروجين اليوريا (urea nitrogen)

وتختفي الأحماض الأمينية المحقونة في وريد الدورة الجهازية سريعا جدا مـن الدم حيث تؤخذ علي الفور بواسطة الكلي والعضلات والكبد بصفة خاصة . وتتكـون في الدم كمية من اليوريا مكافئة لكمية النيتروجين الموجودة في الأحماض الأمينية التي تم دخولها من الدم إلي الكبد بآلية خاصة سيتم ذكرها فيما بعد . وعلي النقـيض مـن زيادة قابلية الجسم لتخزين كميات كبيرة من الكربوهيدرات والدهون يكـون للأنسـجة قدرة قليلة لتخزين الأحماض الأمينية أو البروتين . غير أنه يحـدث تخـزين مؤقـت للأحماض الأمينية في الكبد وبعض الأنسجة الأخري مصـحوبا بزيـادة طفيفـة فـي

البروتين داخل الأنسجة بعد تناول وجبة غنية من البروتين بعد الصيام . وقد يرجع ذلك إلي حدوث تعويض للفاقد من البروتين الحادث أثناء الصيام . وتتكسر هذه الأحماض الأمينية بواسطة نزع مجموعة الأمين Deamination أو نقل مجموعة الأمين Transamination كونها غير لازمة في عملية تخليق بروتينات الأنسجة أو تكوين مواد نيتروجينية أخري ذات أهمية للخلية وهو ما سيأتي ذكره فيما بعد .

وتزداد كمية الحرارة الناتجة في الجسم أثناء عمليات التمثيل الغذائي للأحماض الأمينية . ويشار إلي تلك الحرارة الناتجة علي أنها نتيجة الفعل الديناميكي النوعي (specific dynamic action) للأحماض الأمينية . وقد ترجع تلك الحرارة إلي التفاعلات التي تحدث للأحماض الأمينية داخل الكبد أو نتيجة تفاعلات أخري في الخلايا نتيجة نواتج التفاعل التي تتكون في الكبد . ولا يلاحظ ظاهرة الفعل الديناميكي النوعي هذه إذا أزيل الكبد . . وتظهر هذه الظاهرة بواسطة البروتينات والأحماض الأمينية وبكميات صغيرة بواسطة اليوريا أو الجلوكوز .

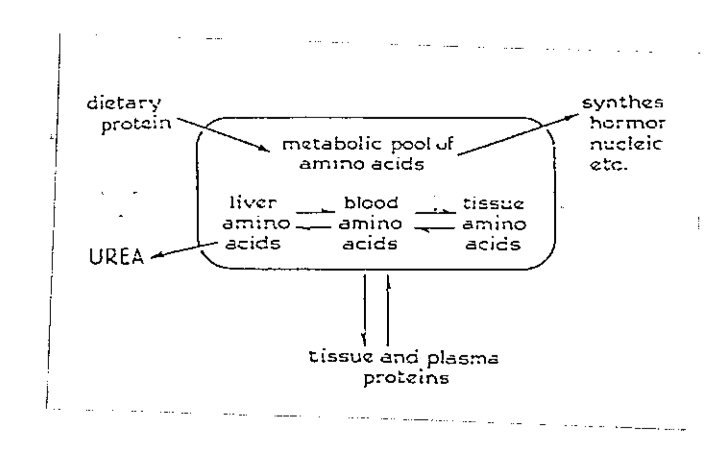
ويستمر تخليق البروتينات في الجسم فهي في الحيوانات البالغة لازمة لتعويض الفقد في بروتين الجسم أما في الحيوانات الصغيرة فهي لازمة لعمليات النمو .

ويتم تخليق بروتينات البلازما – بإستثناء الجاما جلوبيولين – داخل الكبد ثم تخرج من الكبد إلي الدم بعد تمام تكوينها . وعليه يميل مستوي بروتينات البلازما إلي الإنخفاض في حالة الإصابة بتليف الكبد أو الإصابة بإمراض الكبد التي تؤدي إلي فقد خلاياه القدرة علي تخليق البروتينات .

آلية توازن بروتينات الجسم Dynamic equilibrium of body proteins :

يستمر خروج الأحماض الأمينية إلي الدم من بروتينات الأنسجة والتي يتم تكسيرها أثناء عمليات التمثيل الغذائي الطبيعية . ويزداد معدل خروجها إلي حد كبير في حالة الصيام والأمراض الحادة المجهدة والحميات والحالات الأخري التي يزداد فيها معدلات التمثيل الغذائي . وتكون تلك الأحماض الأمينية مع تلك الأحماض الناتجة من هضم الغذاء المخزون العام أو ناتج التمثيل الغذائي في الدم والأنسجة . ولا يمكن للجسم في هذه الحالة التمييز بين الأحماض الأمينية الناتجة من هضم الغذاء

والأحماض الأمينية الناتجة من هدم البـــروتين Protein catabolism . ويمثـــل هـــذا المخزون مصدر الأحماض الأمينية التي يستخدم بعضها ــ أيا كان مصدرة ــ لبنـــاء المركبات النيتروجينية مثل البروتينات وبعض الهرمونات والإنزيمـــات بينمـــا يتحلـــل الجزء الأكبر منها بطريقة يتم بيانها فيما بعد . حيث يتحول الجزء النيتروجينـــي إلـــي يوريا وهو ما يوضحه الشكل التالي :

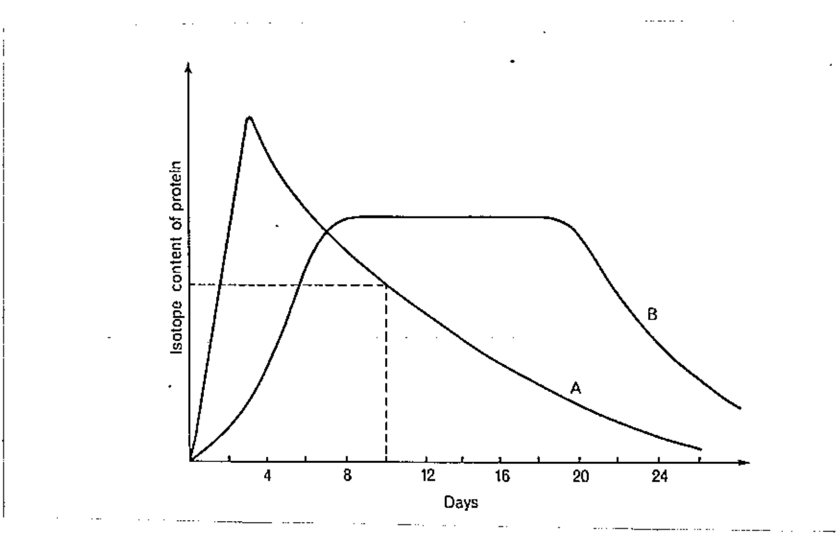


ولقد كان الإعتقاد سائدا بوجود فرق واضح بين طريقة التمثيـــل الغـــذائي للبروتينـــات داخليا endogenous والتمثيل الغذائي الخارجي exogenous أي بين تحلل الأحمـــاض الناتجة من بروتينات الغذاء من جهة وتلك الناتجة من هدم بروتين الأنسجة من جهـــة أخري . إلا أن تلك الفكرة أصبحت غير مقبولة الآن حيث ثبت وجود تماثل في طريقة التمثيل الغذائي بينهما وهو ما أثبتـــه Rudolf Schoenheimer ورفاقـــه فـــي جامعـــة نيويورك في الفترة من ١٩٣٩ إلي ١٩٤٦ وذلك بإســـتعمال النيتـــروجين المشـــع ^{15}N حيث قاموا بتغذية الفئران علي علائق بها كمية كافية ومتزنة من البروتينات المحتويـــة علي النيتروجين المشع ^{15}N . فوجدوا النيتروجين المشع في فضلات تلـــك الحيوانـــات (اليوريا) كما وجدوه في بروتينات الأنسجة لكل الأعضاء التي تم تحليلها والتي شـــملت حتي الجلد الذي يتميز ببطء عمليات التمثيل الغذائي فيه . وعندما غذيت تلك الحيوانات علي الليوسين فإن النيتروجين المشع ^{15}N يظهر ليس فقط في الليوسين الموجـــود فـــي بروتينات الأنسجة بل يظهر في الجليسين والتيروزين والأرجنين . كما يكثـــر وجـــوده

بكميات أكبر في الأحماض الأمينية ثنائيـــة الكربوكســيل مثـــل حمـــض الجلوتاميـــك والأسبارتيك . أما الحمض الأميني الليسين والثيرونين فلـــم تحتـــوي علـــي أي مـــن النيتروجين المشع علي الإطلاق . . وعليه فيدل ذلك علي إمكانية إنتقـــال النيتـــروجين من حمض أميني إلي أحماض أمينية أخري ما عدا الثيرونين والليسين .

ولقد دفعت تلك النتائج Schoenheimer إلي الإستنتاج التالي (مترجم عنه حرفيا) " تكون كل محتويات المادة الحية سواء أكانت وظيفية أو تركيبية ذات التركيب البسيط أو المركب في حالة ثابته نتيجة لسرعة تدفقها " . وسيتم مناقشة عملية إنتقال مجموعة الأمين Transamination فيما بعد .

ولقد إستؤنفت مثل تلك الدراسات بعد إكتشاف النظائر المشعة Radioisotopes مثل الكربون المشع ^{14}C والكبريت المشع ^{35}S وكان من نتيجة ذلك هو التأكيـــد علـــي نتائج الدراسات التي تم الحصول عليها بإستعمال النيتـــروجين المشـــع ^{15}N . وتعتبـــر الطبيعة المتغيرة Labile nature لبروتينات الجسم واحدة من أهم الإكتشافات اللافتـــة للنظر والناتجة من إستخدام النظائر المشعة في تجارب التمثيـــل الغـــذائي الوســـيط . ويمكن قياس فترة العمر Life span للبروتينات بتغذية حمض أمينـــي يحتـــوي علـــي نظير مشع ثم تتبع معدل فقد هذا النظير المشع خلال الفترة من بدء التغذية حتي تمـــام إختفائه حيث تعتبر تلك الفترة ممثلة لفترة بقاء هذا الحمض الأمينـــي فعـــالا. ويمكـــن تمثيل ذلك بيانيا بالشكل التالي الذي يوضح عمر البروتين . ويبين المنحني A العلاقة بين محتوي البروتين من النظير المشع والوقت الذي يستغرقه البروتين فـــي التحلـــل . ويتبين في هذه الحالة أن فترة نصف العمر Half life تبلغ حـــوالي ١٠ أيـــام . حيـــث يرتفع محتوي النظير المشع سريعا ثم ينخفض بعد وصوله إلي أعلي مستوي له (بعـــد ساعات أو أيام قليلة) بمعدل أسي exponential rate يمكن منه حساب فتـــرة نصـــف العمر رياضيا (وهو الوقت اللازم لهدم أو إنحلال نصف كمية البروتين أما المنحنـــي B فيوضح العلاقة بين البروتين بفترة نصف العمر والرسم البيـــاني كلـــه نقـــلا عـــن Neuberger and Rivhards , 1964 .



وعلي الرغم من ذلك يوجد بعض بروتينات ذات نصف عمر محدد . ويعطي منحنيات مثل المنحني B في الشكل السابق . وعند متابعة دورة الهيموجلوبين (معـدل تجديـد البروتين) بعد إدخال النيتروجين المشـع (^{15}N) إلـي نـواة البـورفرين Porphyrin المكونة للهيموجلوبين بـ ^{15}N- glycine . لوحظ إرتفاع النظير المشع حتي يصل إلـي أعلي مستوي له عند اليوم الـ ٢٥ ثم يظل ثابتا لمدة ٧٠ يوم قبل أن ينخفض إنخفاضا حادا خلال مدة حوالي ٣٠ يوم . ويمكن تفسير الجزء الثابت من المنحني إلـي كـون الهيموجلوبين خامل من الناحية التمثيلية في خلايا الدم الحمراء حيـث يعكـس هدمـه حدوث هدم للخلية والتي يعتبر الهيموجلوبين أهم مكوناتها فيتم هدم الهيموجلوبين عنـد هدم الخلية الدموية الحمراء .

ولقد أمكن قياس وتحديد فترة نصف العمـر لبروتينـات النسـيج بإسـتعمال الجليسين المرقم بالنيتروجين المشع ^{15}N . حيث بلغت فترة نصف العمـر لبروتينـات الجسم الكلية حوالي ٨٠ يوم في الإنسان بينما بلغت ١٠ أيام فـي بروتينـات السـيرم والكبد وحوالي ١٦٠ يوم بالنسبة لبروتينات باقي الأنسجة ومنها العضلات علي وجـه الخصوص . وعلي العموم يمكن القول بأن للبروتينات التركيبية معدل دورة مـنخفض بينما يكون للبروتينات التمثيلية معدل سريع .

ويمكن الإحتفاظ بالبروتينات في حالة إتزان نيتروجيني لفتـــرة محـــدودة فـــي الإنسان إذا تم الحقن ببلازما دم آدمي أو بمحاليل محتوية علي أحماض أمينية مناســـبة لمدة أطول طالما تم الإمداد بمصادر غنية بالطاقة .

تنظيم التمثيل الغذائي للبروتينات Regulation of Protein Metabolism :

يختلف معدل إستخدام الخلايا للأحماض الأمينية بـــإختلاف الأنســـجة . كمـــا تختلف الأنسجة أيضا في معدل تحلل بروتيناتها والتي يمكـــن قياســـه بمعـــدل إنفـــراد الأحماض الأمينية في الأنسجة ويعتبر تراكم الأحماض الأمينية الحـــرة أهـــم ســـمات التمثيل الغذائي للبروتينات حيث تأخذ كل الأنسجة الأحماض الأمينية اللازمـــة لهـــا أو تفرز الأحماض الأمينية الناتجة من عمليات التمثيل الغذائي لبروتيناتهـــا فيمـــا يســـمي بمخزن أو حوض الأحماض الأمينية Pool of amino acids . ويتأثر كل مـــن تخليـــق وهدم بروتينات الأنسجة بالعديد من العوامل وأهمها الهرمونات الموجـــودة فـــي الـــدم والمفرزة من الغدد الصماء . ويمكن تقسيم الهرمونات علي حسب نوع تأثيراتها إلـــي هرمونات بنائية Anabolic hormones وهي التي تعمل علي الإحتفـــاظ بـــالنيتروجين وهرمونات غير بنائية أو هادمة Catabolic hormones وهي التي تعمـــل علـــي فقـــد نيتروجين الجسم . وهو ما نوضحه فيما يلي :

١) الهرمونات ذات التأثيرات البنائية لبروتينات الأنسجة وهي التي تعمل علي تحسين ميزان النيتروجين . مثل هرمون النمو وهرمون الإنسولين المعطي مـــع كميـــة كافية من الكربوهيدرات والتي تمنع إنخفـــاض جلوكـــوز الـــدم hypoglycaemia والتستوستيرون والعديد من الإستيرويدات البنائية المخلقة Synthetic anabolic steroids مثل الـــ Methandenone .

٢) الهرمونات ذات التأثيرات الهادمة لبروتينات الأنسجة والتي تـــؤدي إلـــي تـــوازن نيتروجيني سالب negative nitrogen balance وهي التـــي تحـــدث نتيجـــة المعاملـــة بهرمونات غدة فوق الكلية Adrenocontical hormones أو بكميات كافية مـــن هرمـــون النخامية الغدية المنبه لقشرة غدة فـــوق الكليـــة Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) المسبب لإفراز هرمونات القشرة كما يحدث هذا التأثير أيضا بعد المعاملة بهرمونات الغدة الدرقية .

وعليه فإنه من الضروري الإشارة إلي أن مقدار التوازن الحادث في نيتروجين الأنسجة إنما هو محصلة لتأثيرات الهرمونات ذات التأثير البنائي وتلك ذات التأثير الهادم للأنسجة حيث لا يوجد تماثل في درجة تأثير أي من مجموعتي الهرمونات علي مختلف الأنسجة . فعلي الرغم من كون هرمونات قشرة الأدرينال تسبب زيادة في معدل فقد النيتروجين نتيجة إنحلال أو هدم البروتينات في الجسم إلا أنه يوجد بعض الأعضاء ــ مثل الكبد ــ يمكن لها تكوين البروتين نتيجة لنفس المعاملة . هذا بالإضافة إلي أن لكل تلك الهرمونات تأثيرات علي معدل التمثيل الغذائي للمواد الغذائية الأخري خلاف الأحماض الأمينية . فيحدث هرمون النمو والتستوستيرون مثلا فقد في الدهن خلال عمليات الأكسدة إلا أنهما يشجعان معدل الإحتفاظ النيتروجيني . كما أن للإنسولين تأثير محدث لتكوين الجليكوجين في الجسم . وتحدث هرمونات قشرة فوق الكلية فقد في بروتينات الجسم إلا أنه يخفض من عمليات أكسدة الدهن . وتدل تلك التأثيرات المتعددة علي معدلات التمثيل الغذائي الوسيط علي أنه يجب النظر إلي التأثيرات الهرمونية علي معدلات التمثيل الغذائي للبروتينات في الإطار العام لتلك التأثيرات علي التمثيل الغذائي بصفة عامة . وحتي الآن فإنه نتيجة لتوفير القليل من المعلومات عن طريقة التأثيرات الهرمونية علي مستوي التمثيل الغذائي في الخلية فإنه من العسير إعطاء فكرة عامة علي التمثيل الغذائي بصفة عامة .

هدم الأحماض الأمينية Amino Acid Catabolism :

يعتبر تكوين الأحماض الكيتونية من الأحماض الأمينية الخطوة الأولي في عملية هدم الأحماض الأمينية . ويظهر النيتروجين المنزوع من الحمض الأميني أثناء تلك الخطوة علي صورة يوريا كما يتضح من المعادلة الآتية :

$$R{-}CH(NH_2){-}COOH \xrightarrow[2H]{H_2O} R{-}CO{-}COOH + NH_3 \;(\downarrow \text{urea})$$

ويمكن أن يحفز هذا التفاعل بواسطة إنزيم L – Amino acid oxidase الموجــود فــي الكبد والكلي علي وجه الخصوص . غير أن تركيز هذا الإنزيم يكون منخفضا في تلك الأعضاء بدرجة لا تمكنه من إحداث تأثير معنوي في هذا الإتجاه . وعليه فإنــه مــن اللافت للنظر إحتواء كل من الكبد والكلي علــي إنــزيم Amino acid oxides ذائــب ونشط جدا وذو تأثير متخصص علي الــ D – Amino acids . ولما كانت الأحمــاض الأمينية من النوع (D) أكثر ندرة في الطبيعة لذا يسبب وجود هذا الإنزيم حيرة عنــد محاولة معرفة طبيعة التمثيل الغذائي للأحماض الأمينية . وعليه يجب أن تــتم عمليــة نزع وإزالة مجموعة الأمين من معظم الأحماض الأمينية بطريقة أخري . ويستثني من ذلك حمض أميني واحد هو حمض الجلوتاميك Glutamic acid والذي يوجد له إنــزيم Glutamic dehydrogenase بنشاط عالي في كثير من الأنسجة . ويحتاج هذا الإنــزيم الهام إلي Nicotinamide – Adenine Dinucleotid (NAD) كقرين إنزيم والذي يعمــل علي أكسدة حمض الجلوتاميك Glutamic acid إلي حمض ألفا أوكسالوجلوتاريك (ألفــا كيتو جلوتاريك)(α - Ketoglutaric acid) α - Oxaloglutaric acid كما تبينه المعادلة

$$\underset{\text{glutamic acid}}{HOOC-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH} \xrightarrow[NAD^+ \;\to\; NADH + H^+]{H_2O} \underset{\alpha\text{-oxoglutaric acid}}{HOOC-CH_2-CH_2-CO-COOH} + NH_3$$

نقل مجموعة الأمين Tronsamination :

تعتبر عملية نقل مجموعة الأمين Tronsamination من أهــم آليــات تحويــل الحمض الأميني إلي حمض كيتوني والتي عن طريقها تنتقل مجموعــة الأمــين مــن الحمض الأميني المعطــي Donor amino acid إلــي الحمــض الكيتــوني المســتقبل لمجموعة الأمين المنقولة Recipient keto acid بمساعدة إنزيم ناقل لمجموعة الأمين Transaminase or Aminotransferase بالطريقة الموضحة فيما يلي :

$$R_1\text{-}CH(NH_2)\text{-}COOH + R_2\text{-}CO\text{-}COOH \rightleftharpoons R_1\text{-}CO\text{-}COOH + R_2\text{-}CH(NH_2)\text{-}COOH$$

I II III IV

وبذلك يتحول الحمض الأميني المعطي إلي حمض كيتوني بينما يتحـول الحمـض الكيتـوني المستقبل إلي حمض أميني ويحتاج هذا التفاعل إلي الـ Pyridoxal phosphate كقرين إنزيم .

pyridoxol

pyridoxal phosphate

ويتفاعل الحمض الأميني مع قرين الإنزيم أثناء نقل مجموعة الأمين لتكـوين قاعدة من نوع خاص يسمي Schiff base type التي تعطـي فـي النهايـة الحمـض الكيتـوني والبيريدوكسـامين فوسـفات Pyridoxamine phosphate . ثـم تفاعـل البيريدوكسامين فوسفات Pyridoxamine phosphate المتكون مع الحمـض الكيتـوني المستقبل لمجموعة الأمين مكونا معه قاعدة من نوع Schiff base type التي تتحلل بعـد ذلك لينفرد الحمض الأميني الجديد والبيريدوكسـال فوسـفات Pyridoxal phosphate ويمكن توضيح ذلك بالمعادلة التالية :

ويوجد حدود معينة لهذا التفاعل . فبينما يمكن لمعظم الأحمـاض الأمينيـة أن تسـلك سلوك الحمض المعطي (I) فإن الحمض المستقبل (II) يجب أن يكـون إمـا ألفـا أكسالوجلوتاريك α - Oxaloglutaric acid(ألفا كيتو جلوتاريك α - Ketoglutaric acid) أو الأكسالوأسيتيك Oxaloacetic acid أو حمض البيروفيك Pyrovic acid . وكل هذه الأحماض الكيتونية هي في الواقـع مكونـات دورة الحمـض ثلاثـي الكربوكسـيل Tricarboxylic acid cycle أي أنها نواتج تمثيلية Metabolites شائعة في الخلية أمـا الأحماض الأمينية رقم (IV) التي تتكون من هـذا التفاعـل فهـي علـي التـوالي الجلوتاميـك Glutamic acid والإسـبارتيك Aspartic acid والألانـين Alanine . إن معظم الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين التي درست حتي الآن تحتوي علـي رابطـة بيريدوكسال فوسفات Pyridoxal phosphate bond وهي التي تلعب دورا هاما في هذا التفاعل كما سبق بيانه . ولا يبـدو أن للأحمـاض الأمينيـة الثيريـونين Threonine والليسين Lysine أي قدرة علي المشاركة في تفاعلات نقل مجموعة الأمين . ويوجـد قليل من الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين لا تسـتطيع إسـتخدام الثلاثـة أحمـاض الكيتونية المستقبلة (II) التي سبق الإشارة إليها .

وعليه وبينما يوجد ثلاثة أنواع رئيسية من الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمـين إلا أن أكثرها شيوعا هي تلك التي تشمل حمض الجلوتاميك Glutamic acid وشريكه الحمض الكيتوني ألفا كيتـو جلوتاريـك α - Ketoglutaric acid فمـثلا يقـوم إنـزيم Glutamate – Oxaloacetate Transaminase (GOT) بنقـل مجموعـة الأمـين مـن الحمض الأميني الجلوتاميك Glutamic acid إلي الحمض الكيتـوني Oxaloacetic acid ليحوله إلي الحمض الأميني الأسبارتيك Aspartic acid ويتكون الحمـض الكيتـوني ألفا كيتو جلوتاريك α - Ketoglutaric acid .

بينمـا يقـوم إنـزيم Glutamate – Pyrovate Transaminase (GPT) بنقـل مجموعة الأمين من الحمض الأمينـي الجلوتاميـك Glutamic acid إلـي الحمـض الكيتوني Pyrovic acid ليحوله إلي الحمـض الأمينـي الألانـين Alanine ويتكـون الحمض الكيتوني ألفا كيتو جلوتاريك α - Ketoglutaric acid أيضا .

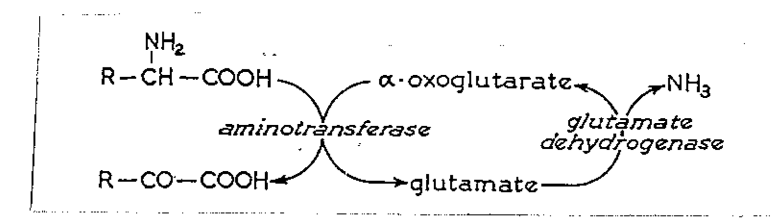
ويمكن تصوير ذلك بالمعادلات التالية :

$$\underset{\text{Glutamic acid}}{COOH-CH_2-CH_2-HCNH_2-COOH} + \underset{\text{Oxalacetic acid}}{COOH-CH_2-CO-COOH} \underset{}{\overset{GOT}{\rightleftarrows}} \underset{\text{Aspartic acid}}{COOH-CH_2-HCNH_2-COOH} + \underset{\alpha\text{-Ketoglutaric acid}}{COOH-CH_2-CH_2-CO-COOH}$$

$$\underset{\text{Glutamic acid}}{COOH-CH_2-CH_2-HCNH_2-COOH} + \underset{\text{Pyruvic acid}}{CH_3-CO-COOH} \overset{GPT}{\rightleftarrows} \underset{\text{Alanine}}{CH_3-HCNH_2-COOH} + \underset{\alpha\text{-Ketoglutaric acid}}{COOH-CH_2-CH_2-CO-COOH}$$

ويزداد نشاط إنزيم الـ Glutamate – Oxaloacetate Transaminase (GOT) في سيرم دم الإنسان ويسمي في هذه الحالة (sGOT) خلال الأيام القليلة الأولي بعد الإصابة بجلطات الشريان التاجي حيث ينفرد هذا الإنزيم من خلايا عضلة القلب Myocardium المحطمة . ويبلغ مستوي هذا الإنزيم في سيرم الدم ٣٠ : ٤٠ وحدة / ١٠٠ ملليلتر سيرم ويصل إلي ٥٣٠ وحدة / ١٠٠ ملليلتر سيرم عندما يزداد تحطم أنسجة القلب .

ويتوافق حدوث تفاعلات نقل مجموعة الأمين بوضوح مع أهمية الدور التمثيلي . فلقد إقترح كل من Braunstein and Bychkov عام ١٩٣٩ أنه يمكن للفعل المزدوج لكل من إنزيمات Amino acid - α - oxaloglutaric acid transaminase وإنزيم Glutarate dehydrogenase أن يعطي شرحا لعملية نزع مجموعة الأمين التأكسدي Oxidative deamination للأحماض الأمينية من النوع (L). ولو أن الآلية التي يمكن تلخيصها فيما بعد تكون طريق إزالة مجموعة الأمين للأحماض الأمينية والتي تحدث أساسا في الكبد وفي الكلي أيضا . ففي الكبد تتحول الأمونيا إلي يوريا ويؤكسد الحمض الكيتوني لإنتاج الطاقة . ويمكن توضيح تفاعلات نزع مجموعة الأمين من الأحماض الأمينية وتكوين اليوريا وذلك بمساعدة إنزيمات Aminotransferase والـ Dehydrogenase كما يلي :

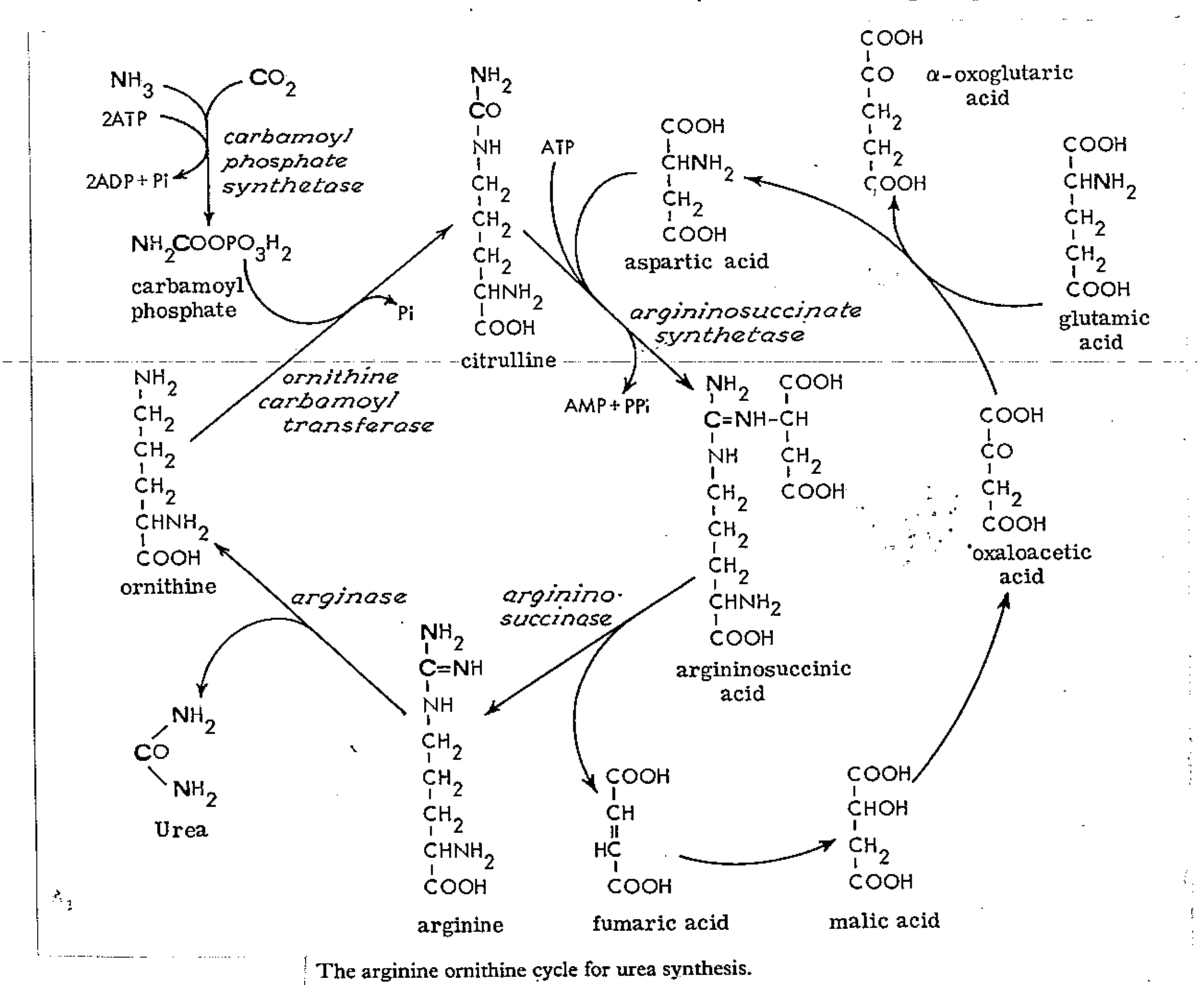


تكوين اليوريا Urea formation :

تعتبر اليـــوريا من المركبات شديدة السمية للـــثدييات لتفاعلـــها مع الـــ α-oxoglutarate في ميتوكوندريا خلايـــا الكبـــد لتكـــوين الجلوتامـــات Glutamate . ويـــؤدي فقــــد الــ α-oxoglutarate إلي تثبيط التنفس مما يؤدي إلي زيـــادة كبيـــرة في معدل تكوين الأجسام الكيتونية من الأسيتيل قرين الإنزيم A Acetyl Co A .

ويبلغ تركيز اليوريا في بلازما الدم في الفرد الصائم ٢٤ : ٣٦ ملليجم / ١٠٠ ملليلتر . وبينما يحتوي الدم الوريدي في الثدييات علي تركيزات عالية نسبيا من الأمونيـــا التـــي يمتص كميات كبيرة منها ــ علي ما يبدو ــ في الأعور فإن تركيز الأمونيا فـــي الـــدم الطرفي وسوائل الجسم الأخري والأنسجة في الثدييات تكون منخفضة جـــدا . ويقـــل تركيز أيونات الأمونيا في بلازما دم الإنسان عن ٢٠ ميكروجرام/١٠٠ سم^{٣} مما يدل علي زيادة كفاءة آليات إزالة هذه المادة شديدة السمية (الأمونيـــا أو اليوريـــا) . ويـــتم إزالة الكميات الزائدة من الأمونيا الناتجة من تحلل الأحماض الأمينية في الأنســـجة أو من تأثيرات البكتيريا في القناة الهضمية عن طريق تحويلها إلي يوريـــا ثـــم إفرازهـــا خارج الجسم . ولقد أوضحت الدراسات المبكرة لـــ Krebs and Henseloit أن تكوين اليوريا يتم عن طريق سلسلة من حلقات التفاعلات التـــي تشـــمل الأرجنـــين Arginine والأورنثين Ornithine والسيترولين Citruline ..

ونقدم فيما يلي تتابع دورة الأرجنين / اورنيثين لتخليق اليوريا :



The arginine ornithine cycle for urea synthesis.

ولقد أوضحت الدراسات التي أجريت بإستخدام النظائر المشعة في الحيوانات هذه الآلية العامة لتكوين اليوريا وإفرازها . كما أوضحت تلك الدراسات علي حدوث كل هذه التفاعلات في كبد الثدييات . حيث تم عزل جميع الإنزيمات التي تقوم بتلك التفاعلات من أنسجة الكبد . وتحدث دورة الأرجنين/أورنيثين نتيجة تفاعل نظام إنزيمي معقد يوجد في ميتوكوندريا وسيتوبلازم خلايا الكبد .

وتتفاعل أيونات الأمونيوم الناتجة من عملية نزع مجموعة الأمين التأكسدي Oxidative deamination للجلوتامينات مع أيون البيكربونات مع تحلل جزيئين من الـــ ATP لتكوين Carbamoyl phosphate بمساعدة إنزيم Carbamoyl phosphate synthetase .

يتحد الأورنثين مع هذا المركب في تفاعل يتم تحفيزه بواسطة إنزيم Ornithine Carbamoyl transferase لتكوين السيترولين Citruline . ويحتاج تكوين الأرجنين من الأورنيثين إلي الأسبارات Asparate والـ ATP حيث يتم ذلك علي خطوتين الأولي : وفيها يقوم إنزيم Argininosuccinate synthetase بتحفيز تكوين الـ Argininosuccinate من تفاعل السيترولين مع حمض الأسبارتيك بمصاحبة تحلل الـ ATP والثانية : بتحلل الـ Argininosuccinate مائيا بواسطة إنزيم الـ Argininosuccinase لتكوين حمض الأرجنين وحمض الفيوماريك Fumaric acid .

وبقوم إنزيم الأرجينيز Arginase المعروف منذ عام ١٩٠٤ بشق الأرجنين لتكوين اليوريا والأورنيثين . الذي يدخل الدورة مرة أخري .

وقد يتحول الفيومارات Fumarate ثانية إلي حمض الأوكسالوأسيتيك Oxaloacetic عن طريق سلسلة من التفاعلات (مثل دورة حمض ثلاثي الكربوكسيل) . وقد ينتقل إلي هذا المركب مجموعة الأمين من حمض الجلوتاميك لتكوين حمض الأسبارتيك . وعليه فإنه من خلال كل دورة يتحول جزئ من الأمونيا ومجموعة الأمين من حمض الجلوتاميك إلي يوريا .

وتكون اليوريا المكون النتروجيني الأساسي في إفرازات الثدييات بالإضافة إلي تكوين بعض من حمض البوليك Uric acid والكرياتينين Creatinin مع إفراز الأمونيا أيضا . وتقوم بعض الفقاريات المائية بإفراز اليوريا أو الإحتفاظ بها . وتفرز الضفدعة الأمونيا بصفة أساسية علي أنه يتم إستبدال هذا النوع من الإفراز بتكوين اليوريا أثناء عملية التطور . ويصاحب عملية التطور ظهور الأرجينيز في الكبد . ويقوم كل من الطيور والزواحف بإفراز النيتروجين علي صورة حمض البوليك بصفة أساسية كما يتم تكوين الأمونيا في عمليات التطور المبكر لجنين الدجاج بعدها يتم تكوين اليوريا ثم حمض البوليك في الفرد اليافع .

تكوين الأمونيا Ammonia Formation :

بينما تتكون اليوريا ـــ كما عرفنا من قبل ـــ في الكبد فإن عملية نزع مجموعة الأمين يمكن أن تحدث في الكبد أو في الكلي أو في مخاطية الأمعاء . كمـــا يمكـــن أن تتكون نتيجة لفعل البكتيريا الموجودة في الأمعاء . وتمر الأمونيا التـــي تتكـــون فـــي الأمعاء وفي الكلي إلي الكبد بواسطة الدم حيث يتم تحويلها هناك إلي يوريا . غير أنـــه يوجد كميات قليلة من الأمونيا بصفة طبيعية في الدم الجهازي . وعلي خـــلاف الـــدم يحتوي البول علي كميات كبيرة من الأمونيا . وقد تزداد أملاح الأمونيـــا فـــي البـــول بدرجة كبيرة في بعض الحالات مثل إزدياد الحموضة Avidosis نتيجة إفراز كميـــات كبيرة من الحمض .

ويوجد إنزيم الجلوتامينيز Glutaminase في ميتوكونـــدريا خلايـــا الأنيبيـــات الكلوية والتي تعتبر المسئولة عن تكوين الأمونيا (حيث تعمـــل كمســـتقبلات أيونـــات الإيدروجين) بواسطة نزع مجموعة الأمين للجلوتامين . ويوجد إنـــزيم الجلوتـــامينيز بكميات كبيرة في الكلي ويمكن أن يرتفع مستواه في الفئـــران وخنـــازير غينيـــا عنـــد معاملتها بحمض الإيدروكلوريك أو كلوريد الأمونيا . وتعتبر هذا الإنـــزيم ذو أهميـــة كبيرة في تنظيم إفراز الأمونيا وفي حفظ الكاتيونات Conservation of cations . وقد تنتج بعض الأمونيا التي تتكون في الكلي من مجموعة الأمين في حمض الجلوتـــامين كما توضحه التفاعلات الآتية :

$$\begin{array}{c} CONH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH-NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} + H_2O \rightleftharpoons \begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH-NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} + NH_3$$

مصير الأحماض الكيتونية The fate of Keto acid :

رأينا فيما سبق أنه تكون أحماض كيتونية Kito acids يعتبر أهم من نتائج عمليات نزع مجموعة الأمين من الأحماض الأمينية Removal of amino groups . ومن هنا يبرز سؤال هام : وهو ما مصير تلك الأحماض الكيتونية الناتجة ؟ وما هو الدور الذي قد تلعبه في منظومة النشاط التمثيلي في الجسم ؟ هذه الأسئلة حتمية بعد أن عرفنا مصير مجموعة الأمين المنزوعة وهو تكوين مركبات نيتروجينية مثل اليوريا والأمونيا وحمض البوليك يتم التخلص منها لشدة سميتها .

وللإجابة علي هذه التساؤلات نلاحظ أنه عند تغذية الكلاب الصائمة علي الأحماض الأمينية مرة واحدة بعد هذا الصيام فإن بعض تلك الأحماض تكون جلوكوز في البول بينما يكون البعض الآخر حمض الـ Acetoacetic acid وتكون القلة الباقية من الأحماض الأمينية كل من هذه النواتج . وفي مثل تلك الحيوانات يتكون نحو ٦٠ جرام من الجلوكوز ــ تفرز في البول ــ من كل ١٠٠ جرام من البروتين الممثل أي أن حوالي ٦٠% من البروتين قابل للتحول إلي جلوكوز (Potentially glycogenic)ولا يتم تكون هذا الجلوكوز إذا أزيل الكبد . وعليه يمكن تقسيم الأحماض الأمينية إلي ثلاثة مجاميع كالأتي :

١) الأحماض الأمينية المولدة للسكر Glucogenic amino acids أوالغير مولدة للأجسام الكيتونية Antiketogenic amino acids وهي الأحماض الأمينية التي يتم نزع مجموعة الأمين منها لتكوين أحماض كيتونية يتكون منها الجليكوجين عند الضرورة . ويتم أكسدتها إلي ثاني أكسيد الكربون والماء في دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل (Tricarboxylic acid cycle) وهي بذلك تسلك سلوك الكربوهيدرات . ومن أمثلة تلك الأحماض الحمض الأميني الألانين Alanine الذي يكون الحمض الكيتوني البيروفيك Pyrovic acid وهو نفس الناتج الوسطي لتكسير الكربوهيدرات . ونذكر في الجدول التالي الأحماض الأمينية لهذه المجموعةAntiketogenic amino acids

جليسين Glycine	ألانين Alanine	سيرين Serine	حمض الأسبارتيك Aspartic acid
حمض الجلوتاميـك Glutamic acid	فالين Voline	هستدين Histidine	أرجنين Arginine
برولين Proline	سيستين Cystine	ثريونين Threonine	تربتوفان Tryptophan
مثيونين Methionine	هيدروكسي برولين Hydroxyproline		

٢) الأحماض الأمينية المكونة للأحماض الكيتونية Ketogenic Amino Acids : وهي الأحماض التي تنتج عند نزع مجموعة الأمين منها أحماض كيتونيـة تمـر بمرحلـة تكوين حمض Acetoacetic acid أثناء عملية أكسدتها إلي ثاني أكسيد الكربون والمـاء فيكون حمض الليوسين Leucine بعد نزع مجموعة الأمين حمض كيتوني يعرف بإسم Isovaleryl formic acid الذي يتفاعل مع قرين الإنزيم A (Co-enzyme A) لتكوين مجموعة من المركبات الوسطية التي تنتهي بتكوين حمـض Acetoacetic acid مـع إنفراد أسيتيل قرين الإنزيم A (Acetyl CoA) . كما توضحه التفاعلات :

$(CH_3)_2CH-CH_2-CH(NH_2)-COOH$ (leucine) $\xrightarrow{\text{transamination}}$ $(CH_3)_2CH-CH_2-CO-COOH$ (isovaleryl formic acid) $\xrightarrow{\text{HS-CoA}}$ $(CH_3)_2CH-CH_2-CO-S-CoA$ (isovaleryl CoA) $+ CO_2 + 2H$

isovaleryl CoA $\xrightarrow{-2H}$ $(CH_3)_2C=CH-CO-S-CoA$ (β-methyl crotonyl CoA)

β-methyl crotonyl CoA $\xrightarrow{+H_2O}$ $(CH_3)_2C(OH)-CH_2-CO-S-CoA$ (β-hydroxy isovaleryl CoA)

β-hydroxy isovaleryl CoA $\xrightarrow{+ATP,\ +CO_2}$ $CH_3(HOOC-CH_2)C(OH)-CH_2-CO-S-CoA$ (β-hydroxy β-methyl glutaryl CoA)

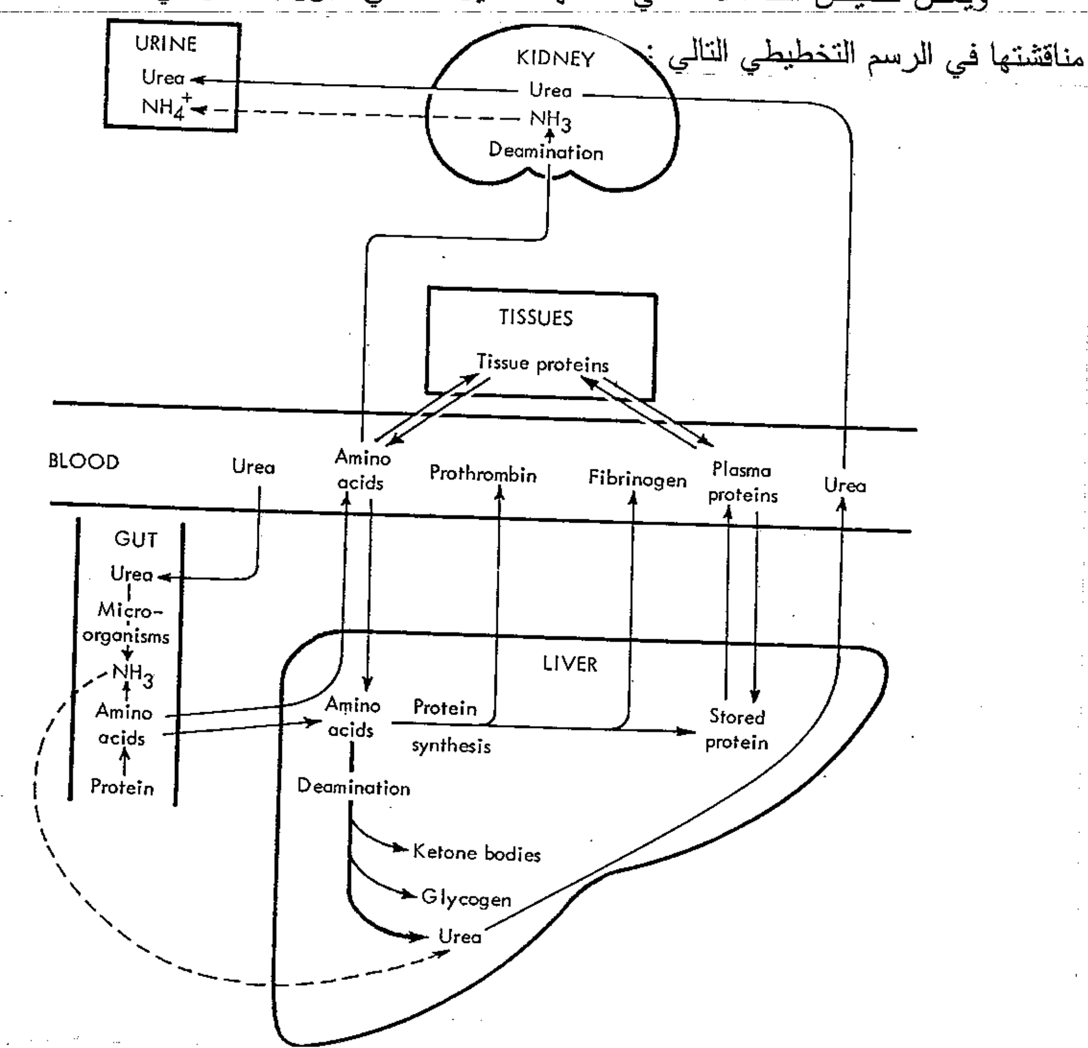
β-hydroxy β-methyl glutaryl CoA $\rightarrow$ $CH_3-CO-CH_2-COOH$ (acetoacetic acid) $+$ $CH_3-CO-S-CoA$ (acetyl CoA)

٣) مجموعة الأحماض التي تكون كل من الجلوكوز والأجسام الكيتونية عنـــد نـــزع مجموعة الأمين منها وتشمل :

أيزوليوســـــــين Isoleucine	الليسين Lysine	الفينايـــل ألانـــين Phenylalanine	التيـــــــــــروزين Tyrosine

وعليه فتدل كمية تكوين الإجسام الكيتونية أو عدم تكوينها Ketogenic and Antikitogenic value لبروتين معين علي مجموعة تأثيرات الأحماض الأمينية .

ويمكن تلخيص التفاعلات التي تشملها التمثيل الغذائي للبروتينات والتي سـبق مناقشتها في الرسم التخطيطي التالي :



بيان تخطيطي للتمثيل الغذائي للبروتينات . ويوضح هذا الرسم أن كل من بروتينات البلازما وبروتينات الأنسجة لا يتحول كل منهما إلي الآخر ولكن كل منها يبني من ويتكسر إلي حوض مشترك من الأحماض الأمينية

نزع مجموعة الكربوكسيل Decarboxylation :

تتكون بعض الأمينات Amines ذات الأهمية الفسيولوجية بإزالة ثاني أكسيد الكربون من مجموعة الكربوكسيل للأحماض الأمينية بواسطة إنزيمات نزع مجموعة الكربوكسيل Amino acid decarboxylases والتي تحتاج جميعها – علي ما يبدو – إلي قرين إنزيم خاص هو فوسفات البيرودوكسال Pyrodoxal phosphate وفيما يلي ثلاثة أمثلة هامة جدا من الوجهة الفسيولوجية :

١) يعطي الحمض الأميني الهستيدين Histidin أمينه Histamine

CH = C – CH_2 – CH – COOH (NH_2), HN–C(H)=N ring $\xrightarrow{-CO_2}$ CH = C – CH_2 – CH (NH_2), HN–C(H)=N ring

histidine histamine

٢) يعطي الحمض الأميني (DOPA) 3,4,dihydrophenylalanine أمينه المعروف بإسم الدوبامين dopamine .

HO, OH – benzene – CH_2-CH_2-NH_2 $\xleftarrow{decarboxylation}$ HO, OH – benzene – CH_2-CH(NH_2)-COOH

dopamine DOPA (dihydroxyphenylalanine)

٣) يعطي الحمض الأميني التريبتوفان Tryptophan أمينه ٥–هيدروكسي التريبتامين (5 – HT) 5-hydroxytryptamine المعروف بالسراتونين .

indole (NH) – CH_2 . CH . COOH (NH_2) — tryptophan

HO – indole (NH) – CH_2 . CH_2 (NH_2) — 5-hydroxytryptamine (serotonin), 5-HT

التفاعلات الخاصة ببعض الأحماض الأمينية

التفاعلات الخاصة بالحمض الأميني الجليسين Glycine :

الجليسين هو أبسط صور الأحماض الأمينية ويعتبر طليع للنظام الحلقي في كل من البيورينات Purines والبورفيرينات Porphyrins . وللجليسين صفات تجعله مولــد للجلوكوز Glycogenicحيث يتفاعل ــ أثناء تحوله إلي الجليكوجين ــ مع مركب الــــ Hydroxymethyltetrahydrofolic acid لتكوين السيرين Serine . ونورد فيمــا يلــي تفاعلات الجليسين لتكوين كل من السيرين والجلوكوز والألانين. ولقد رمزنا للفــولات رباعية الإيدروجين Teterahydrofolate بالرمز (FH_4) .

FH_4-CH_2OH + CH_2-NH_2 / COOH (glycine) → serine hydroxymethyl FH_4-transferase → CH_2OH / $CH-NH_2$ / COOH (serine) → (H_2O) → CH_2 / $C-NH_2$ / COOH → CH_3 / $C=NH$ / COOH → (H_2O, NH_3) → CH_3 / CO / COOH (pyruvic acid) ⇌ glucose

CH_3 / CO / COOH (pyruvic acid) ⇌ CH_3 / $CH-NH_2$ / COOH (alanine)

Interrelationships between glycine, alanine and serine. FH_4 represents tetrahydrofolate.

وقد يعمل الجليسين كعامل إقتران Conjugated agent بإتحاده بــبعض المــواد ذات التأثير الضار فسيولوجيا لتحويل تلك المركبات إلي مركبات غير ضارة . وقد يطلــق علي هذه العملية أحيانا إصــطلاح Detoxication إي إبطــال التــأثير الســام لتلــك المركبات . ويتم إفراز هذه المركبات المتكونة في البول . وأثنــاء عمليــة الإقتــران يخرج الماء وتتكون رابطة ببتيدية - CO – NH - فعلي سبيل المثال يقترن حمــض البنزويك والأحماض الطيارة الأخري والتي يتم إمتصاصها من القناة الهضمية والتــي

تنتج أثناء عمليات التمثيل الغذائي مع الجليسين قبل إخراجها عن طريق البول . وهـو ما يوضحة التفاعل التالي :

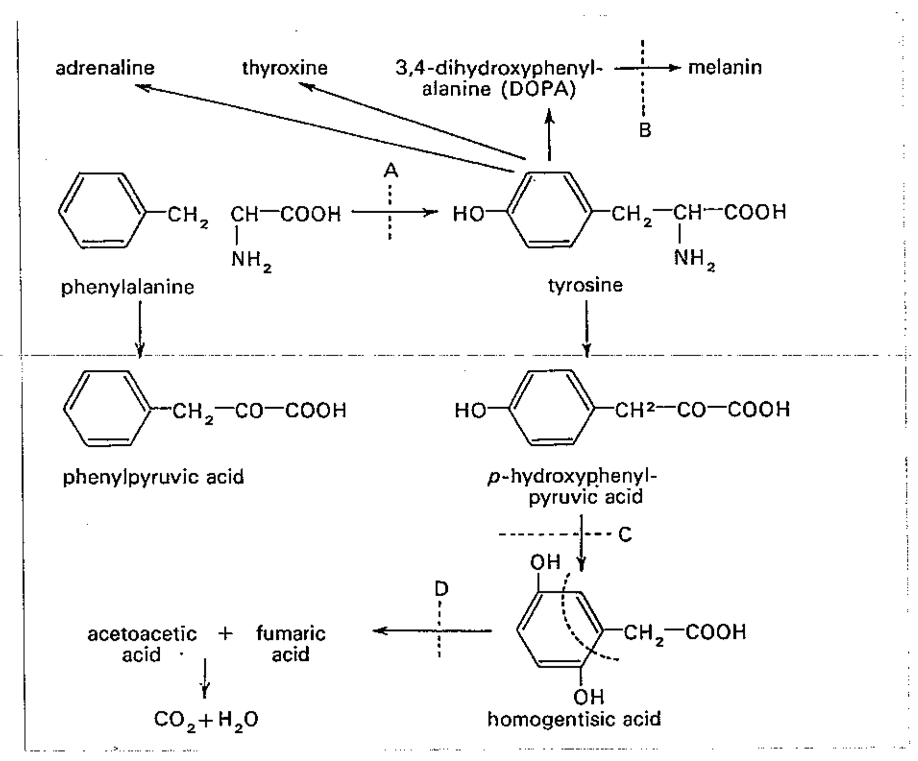
$$C_6H_5COOH + NH_2CH_2COOH$$
benzoic acid glycine

$$\longrightarrow C_6H_5CO{\cdot}NH{\cdot}CH_2COOH + H_2O$$
hippuric acid

ويرتبط حمض الكوليك Cholic acid مـع الجليسين ليكون حمض الجليكوكوليك Glycocholic acid الذي يتم إفراز في القنوات المرارية .

التفاعلات الخاصة بالأحماض الأمينية الفينايل ألانين والتيروزين :

يحتوي كل من الحمض الأميني الفينايل ألانين والتيروزين ــ وهما طلائع تكوين هرمونات الأدرينالين والنورأدرينالين وهرمونات الدرقية علي التوالي ــ علي نواة أروماتية وبالتالي يحدث التمثيل الغذائي لهما عن طرق تختلف عن الأحماض الأمينية الأليفاتية . ويوجد القليل من الشك علي إمكانية تكوين التيروزين في الجسم من الفينايل ألانين . إلا أن العملية العكسية لا يمكن أن تحدث بأي حال من الأحوال . فنتيجة لنزع مجموعة الأمين Deamination من تلك الأحماض أو إنتقال تلك المجموعة Transamination يتكون أحماض كيتونية مقابلة مثل أحماض الـ *p*-hydroxy – phenylpyrovic acid والـ phenylpyrovic acid علي التوالي . ويمكن لحمض الـ *p*-hydroxy – phenylpyrovic acid أن يتأكسد إلي حمض الـ Homogentisic acid الذي يكون ــ بعد فتح الحلقة الأروماتية ــ حمض الـ Acetoacetic acid وحمض الـفيوماريك Fumaric acid حيث يتأكسد الأخير إلي ثاني أكسيد الكربون والماء بينما يتفاعل حمض الـ Acetoacetic acid مع قرين الإنزيم A وبالتالي يدخل دورة كريبس (دورة حمض الستريك) ولقد لوحظ بعض الأخطاء الخلقية في التمثيل في بعض مواقع من الممرات التمثيلية للفينايل ألانين والتيروزين يرتبط أربعة منها بغياب أو إنخفاض ملحوظ في إنزيم خاص يؤدي إلي خلل في التمثيل الغذائي وهو ما يوضحه الشكل التالي الذي يبين الممرات التمثيلية Metabolic pathway لأحماض لفينايل ألانين والتيروزين :



وفي هذا الشكل يمثل الحاجز عند الموقع A غياب جين معين وبالتـــالي إنـــزيم معـــين يؤدي إلي زيادة الفينول كيتون في البول Phenylketonuria ويسبب الخلل عند الموقـــع B الإصابة بالمهق أو إبيضاض الجلد والشعر Albinism وعنـــد الموقـــع C بالـــــ Tyrosinosis وعند الموقع D بالـــ Alkaptonuria وعند الموقـــع D بـــنقص فـــي حمض الأسكوربيك .

ويغيب إنزيم الـــ Homogentisate oxygenase من الخلايـــا فـــي الأشـــخاص المصابين بالخلل الخلقي الغير ضار والمعروف بإســـم Alkaptonuria وعليـــه يتـــراكم حمض الـــ Homogenistic acid في الأنسجة ويظهر فـــي البـــول . ولحمـــض الـــــ Homogenistic acid القابلية للتأكسد مكونا صبغات سوداء من مجموعة الميلانين لـــذا يتحول بول الأشخاص المصابة بالـــ Alkaptonuria ببطء إلـــي اللـــون الأســـود عنـــد تعرضه للهواء .

ويمكن لتيروزين أن يتأكسد نتيجة لتغيرات معقدة إلي صبغة الميلانين السوداء والتي تحدث في الشعر وفي طبقة العين الوعائية choroids coat of the eye وفي الجلد

الغامق في السود وبكميات صغيرة في جلد الأشخاص البيض والتي يزيد نسبتها عند تعرض هؤلاء الأشخاص لأشعة الشمس القوية . وأول خطوة في هذه العملية هو تأكسد التيروزين بواسطة إنزيم التيروزينيز Tyrosinase إلي مركب الدوبا DOPA (Dihydroxyphenylalanine) الذي يعتريه بعض التغيرات حتي تتكون مشتقات إندول يحدث لها بلمرة Polymerize إلي صبغة الميلانين .

وفي بعض حالات الإصابة بالأورام قد يصبح إنتاج الميلانين بواسطة هذه السلسلة من التفاعلات نشطة جدا حيث يصاب الفرد بزيادة هذه الصبغة في البول Melanuria ويعتبر تكوين الميلانين عيب في الأشخاص الألبينو Albinos .

وعادة ما يوصف الأشخاص الذين يعانون بنوع من العيوب العقلية Mental defects علي أنهم مصابون بالبول الفينايل كيتوني Phenylketonuria وعندهم يغيب الإنزيم الذي يشترك في إدخال مجموعة الإيدروكسيل داخل حلقة الفينايل ألانين . ويكون من نتيجة ذلك تراكم الفينايل ألانين في الدم . وتنزع مجموعة الأمين من الفينايل ألانين في الكلي حيث يتحول إلي حمض الفينايل بيروفيك Phenylpyruvic acid الذي سرعان ما يفرز في البول . وتزداد كمية حمض الفينايل بيروفيك المفرز في البول بزيادة المعاملة بالفينايل ألانين وليس التيروزين . ويمكن بالتغذية علي غذاء منخفض في محتواه من الفينايل ألانين بعد الولادة مباشرة منع أعراض التأخر العقلي في هذه الحالة .

ويضيف نتائج الدراسة علي المرضي الذين يعانون من زيادة التيروزين Tyrosinosis والذين لا يتأكسد عندهم حمض الباراهيدروكسي فينايل بيروفيك *P*-hydroxyphenylpyrovic acid وبذا يظهر في البول دلائل أخري علي مسارات التمثيل الغذائي لكل من التيروزين والفينايل ألانين .

ويتكسرلتيروزين إلي فينول phenol بفعل بكتيريا التعفن Putrefactive bacteria الموجودة في الأمعاء الدقيقة .

٣) التفاعلات الخاصة بالتربتوفان :

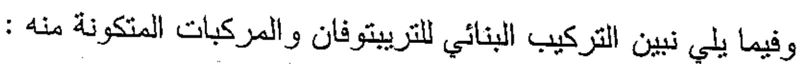
يعتبر التربتوفان المركب الطليعي لتكوين الــــ 5-hydroxytrptamine (5-HT) المعروف بالسيراتونين وهو هرمون الغدة الصنوبرية . ومن المعروف أن لسيرم الــدم المتحصل عليه بعد تكوين الجلطــة الدمويـــة خاصــية قابضـــة للأوعيـــة الدمويـــة Vasoconstrictor properties . لإحتوائه علي الـــ 5-hydroxytrptamine (5-HT) أو السيراتونين ويفرز الـــ (5-HT) من الصفائح الدموية بعد تفتتها أثناء تكــوين الجلطــة الدموية والذي قد يكون له دور معين في إحداث الثبات الذاتي Haemostasis. ويحتوي الدم البشري علي ٠,١ : ٨ μg من الــ(5-HT) / ملليلتر . توجــد كلهــا تقريبــا فـــي الصفائح الدموية (٥٠ ملليجم (5-HT)/ جرام من الصفائح الدموية) .

وتحتوي الخلايا المخاطية للأمعاء علي حوالي ٦ مللــيجم (5-HT) / جـــرام . ويحتوي المخ علي حوالي ٠,٢ ملليجم (5-HT) / جرام . ويـــؤدي تنبيـــه الأعصـــاب الطرفية والتي تشمل العصب الحائر vagus nerve إلي إفراز الـــ (5-HT) من المخ .

ويتكون الـــ (5-HT) من تريبتوفان الغذاء أولا بإضافة مجموعة (OH)علـــي ذرة الكربون الخامسة في الحلقة الأولي حيث يتحول إلي 5-hydroxytrptophan حيـــث تنزع مجموعةالكربوكسيل لتكوين 5-hydroxytrptamine (5-HT) .

ويتأكسد الـــ (5-HT) في الأنسجة ويتحول إلي الـــ 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) تحت تأثير إنزيم Monoamine oxidase جيث يفرز في البول علـــي هـــذه الصـــورة . وتبلغ كمية المفرز من الـــ 5-HIAA في بول الـــ ٢٤ ساعة حوالي ٥: ١٠ / مللـــيجم وتزداد هذه الكمية بشكل كبير في حالة إصابة الخلايا المصطبغة بالفضة في الأمعاء بالسرطان

ويوجد العديد من المشتقات التمثيلية المضادة للـــ (5-HT) أهمها المعروف بإســـم Lysergic acid diethylamide (LSD) ويحدث أعراض الخلل العقلـــي Mental disturbance والهلوسة Hallucination عند إعطاء ٣٠ μg من الـــ (LSD) عـــن طريـــق الفـــم . ويرجع هذا إلي التأثير المعاكسي الذي يسببه الـــ (LSD) علي الـــ (5-HT) في المخ . وتؤدي مثبطات إنزيم Monoamin oxidase (MAO) إلي زيادة كمية (5-HT) في المـــخ وتستعمل هذه المضادات في علاج الإكتئاب .


وفيما يلي نبين التركيب البنائي للتريبتوفان والمركبات المتكونة منه :

tryptophan

5-hydroxytryptamine (serotonin), 5-HT

5-hydroxytryptophan

5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA

وتحت ظروف خاصة قد يتكسر التريبتوفات إلي مركبات مثل الإسكاتول Skatole والإندول Indole والإندوكسيل Indoxyl ذات رائحة غير طيبة والتي قد تظهر في البول علي هيئة Indican . وفي بعض أجناس الحيوانات قد يعطي التريبتوفان حمض النيكوتينيك .

skatole

indoxyl

indole

وأخيرا يمكن أن يتحول الأرجنين إلي أورنثين ثم برولين كما يمكـن أن يتحـول الأورنثين إلي حمض الجلوتاميك ثم الجلوتامين مع إحتفاظ الساسلة الكربونية علي حالتها كما يتضح من التفاعلات التالية :

arginine

ornithine

proline

hydroxy-proline

glutamic acid

glutamine

الكرياتين Creatine والكرياتينين Creatinine :

الكرياتين والكرياتينين مركبان شديدي الإرتباط بعضهما البعض فيما يتعلق بتمثيل البروتينات . والكرياتين عبارة عن ميثيل جوانيدو حمض الخليك Methylguanidoacetic acid أما الكرياتينين فهو أندريد its anhydride الكرياتين . وفيما يلي نوضح تركيب كل من الكرياتين والكرياتينين والمركبات ذات الصلة .

guanidine + acetic acid	guanido-acetic acid (glycocyamine)	creatine	creatinine
NH_2	NH_2	NH_2	NH — (ring)
$C{=}NH$	$C{=}NH$	$C{=}NH$	$C{=}NH$
NH_2 (guanidine)	NH	$N{-}CH_3$	$N{-}CH_3$
CH_3	CH_2	CH_2	CH_2
$COOH$ (acetic acid)	$COOH$	$COOH$	CO — (ring)

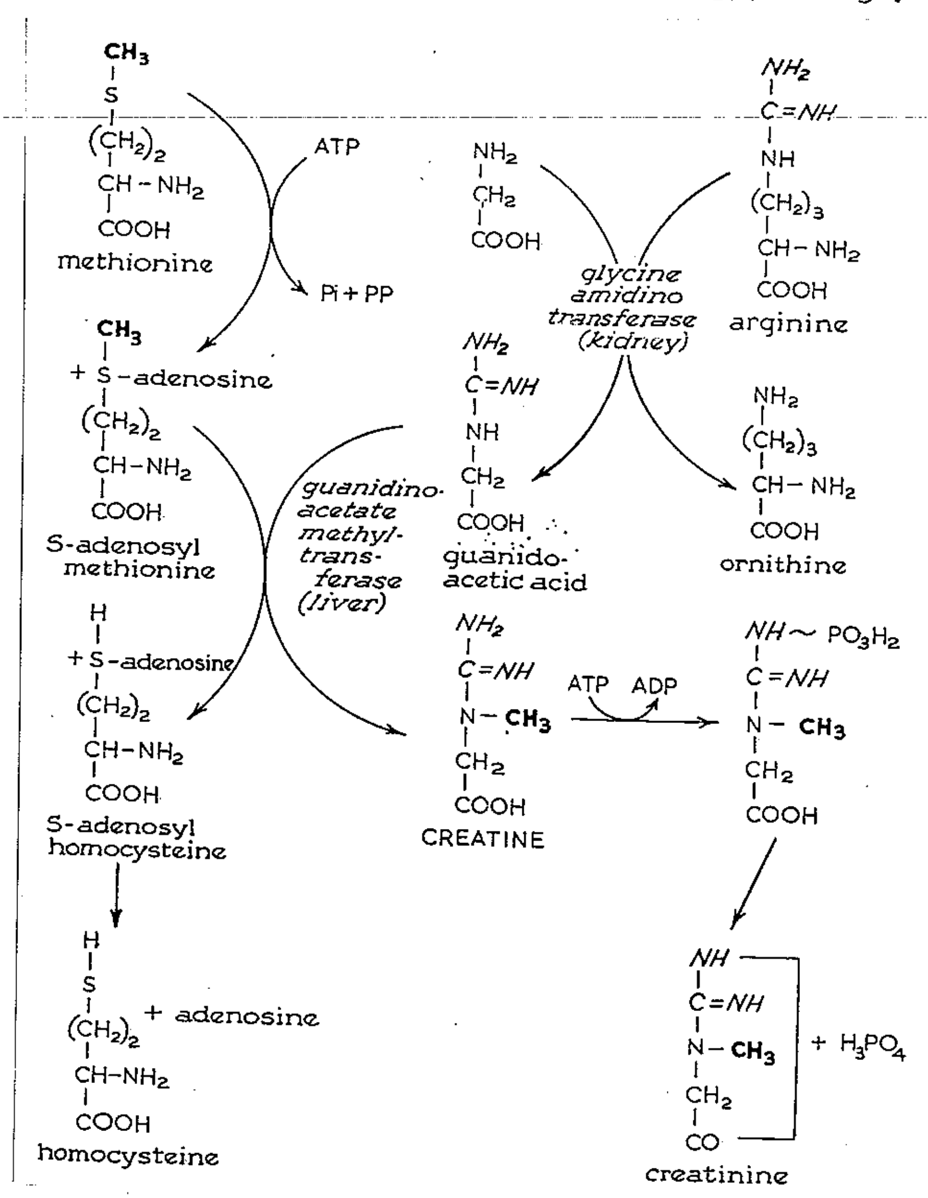
ويوجد الكرياتين بوفرة في العضلات وليس في باقي الأنسجة . وتحتوي العضلات الهيكلية علي حوالي ٠,٥ % كرياتين علي صورة كرياتين فوسفات Creatine phosphate أو فوسفاجين Phosphagen (وهو مركب تم إكتشافه حديثا بواسطة Eggelton and Eggelton في المملكة المتحدة و Fiske and Subbarow في الولايات المتحدة الأمريكية) وهو عبارة عن مركب غني بالطاقة ولكن لا تستخدم هذه الطاقة مباشرة في النشاط العضلي بل يقصر إستخدامها علي إعادة تكوين الـ ATP بمساعدة إنزيم الـ Creatine kinase :

$$\text{Creatine phosphate} + \text{ADP} \underset{\text{Kinase}}{\overset{\text{Creatine}}{\rightleftarrows}} \text{Creatine} + \text{ATP}$$

ويتكون الكرياتين في الجسم. وعليه ليس من الضروري أن يكون أحد مكونات الغذاء. ويوجد في عضلات الحيوانات آكلة العشب علي الرغم من عدم وجوده في أي عشب من الأعشاب التي تتغذي عليها . لذا يبدو أن الكرياتين يتكون في جسم الحيوان من الجليسين والأرجنين والميثايونين . وعموما يمكن القول أن الجليسين يقوم بإمداد جزء الـ ($-NH - CH_2 - COOH$) بينما يقوم الأرجنين بإمداد مجموعة

الأميدين (Transamidation) كما يعتبر مصدر لذرتين النيتروجين الأخيرتين في جــزء الكرياتين . من ذلك تم إستنتاج تفاعل الأرجنين والجليسين لتكــوين الجوانيــدو حمــض الخليــك Guanido- acetic acid أما المثيونين فيقوم بإمداد مجموعة الميثيل (CH_3 -) (Transmethylation)

والشكل التالي يوضح تفاعلات مسار تكوين الكرياتين الموضــحة وفيــه بينــا إنتقال مجموعة الأميدين بحروف مائلة (italics) ومجموعة الميثيل بحروف (Bold).



The pathway of creatine formation. Note the transference of the amidine group (italics), and the methyl group (bold type).

ويوجد الجوانيدو حمض الخليك Guanido- acetic acid بكميات قليلة في كل من الأنسجة والبول . ويتكون الكرياتين بسرعة عند تحضين شرائح الكبد Liver slices مع الجوانيدو حمض الخليك Guanido- acetic acid ويعمل المثيونين في صورته النشطة علي هيئة S – adenosyl methionine كمعطي لمجموعة الميثيل في عملية نقل هذه المجموعة (Transmethylation) . وعليه يتكون الكرياتين علي خطوتين الأولي هي تكوين الجوانيدو حمض الخليك Guanido- acetic acid ثم ميثلته أي إكسابه مجموعة الميثيل methylation . ويوجد من الدلائل ما يؤكد حدوث الخطوة الأولي في الكلي أما الخطوة الثانية فتحدث في الكبد .

ويفقد جزيئ الكرياتين ماء ليكون حمض الفوسفوريك وأندريد الكرياتين أي الكرياتينين Creatinine الذي يظهر في البول . وتدل التجارب علي تكوين كرياتينين البول من الكرياتين أو الكرياتين فوسفات وليس من مصدر آخر . كما أنه لا يمكن الحصول علي الكرياتين من الكرياتينين بل يتم إمداد الجسم بإحتياجاته من الكرياتين عن طريق تخليقه من الميثيونين والأرجنين والجليسين علي الصورة المبينه سابقا .

وعند التغذية علي كمية من الكرياتينين فإن الجزء الأكبر منه تظهر في البول سريعا . بينما عند التغذية علي الكرياتين فإن الجزء الأكبر منه يتم الإحتفاظ به في الجسم إلا أنه لا يعرف مصيره في الجسم حتي الآن . ومن الملاحظ إفراز ٢٠:٣٠% من الكرياتين المغذي عليه في البول دون أن يعتريه أي نوع من التغيير بينما يظهر ٢% منه فقط في البول علي صورة كرياتينين .

ويحتوي بول الذكور الأصحاء علي الكرياتينين دون الكرياتين حيث يبلغ كمية الكرياتينين المفرز في البول من ١ : ١,٥ جم/يوم دون الإعتماد علي كمية البروتين في الغذاء . ويكثر وجوده في الأشخاص مفتولي العضلات وبذا يبدو أن ذلك مرتبط بتطور العضلات أكثر من إرتباطه بالنشاط العضلي . ويزداد كمية الكرياتينين المفرز في البول بعد المجهود العضلي . غير أن كمية المفرز منه تبقي إلي حد ما ثابتة من يوم لآخر.

ويوجد الكرياتين طبيعيا في بول الأطفال مع الكرياتينين كما يظهر الكريـــاتين أيضا في بول البالغين المصابين بأعراض هدم العضلات عند الإصابة بالحميات وفرط نشاط الغدة الدرقية ونتيجة لطول فترات الصيام . ويزداد إفراز الكرياتين فـــي النســـاء أثناء الحيض والحمل والولادة .

وقد تظهر أعراض زيادة الكرياتين في البول Creatinuria في كل أمـــراض العضلات .والتي تشمل إلتهاب المادة السنجابية الشوكي (شلل الأطفـــال Poliomyelitis) والنمو أو الإنحلال الشاذ للعضلات (muscular dystrophies)

تمثيل الكبريت Sulphur metabolism :

يتم مناقشة تمثيل المركبات الكبريتية عنـــد مناقشـــة تمثيـــل الأحمـــاض الأمينيـــة المحتوية علي الكبريت مثل أحماض السيستين Cystine والسيســـتئين Cysteine والمثيـــونين Methionine . وقد يفقد المثيونين مجموعة الميثيل أثناء نقلها Transmethylation مكونـــا هوموسيستئين Homocysteine الذي يتم تكسيره إلـــي سيســـتين Cystine عـــن طريـــق المركب الوسطي Cystothionine كما يتضح من التفاعلات:

$CH_3-S-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$ (methionine) $\rightleftharpoons$ $H-S-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$ (homocysteine)

homocysteine + $HOCH_2-CH(NH_2)-COOH$ (serine) $\longrightarrow$ $S(-CH_2-CH(NH_2)-COOH)-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$ (cystathionine) $\longrightarrow$ $HS-CH_2-CH(NH_2)-COOH$ (cysteine)

cysteine $\downarrow$ $S(-CH_2-CH(NH_2)-COOH)-S-CH_2-CH(NH_2)-COOH$ (cystine)

تمثيل الأحماض الأمينية المحتوية علي الكبريت Sulphur – containing amino acids

مصير الأحماض الأمينية المحتوية علي الكبريت :

يتحدد مصير الأحماض الأمينية المحتوية علي الكبريت في ثلاثة مسارات :

١) يستعمل جزء منها في بناء الأنسجة أو تعويض التالف منها . فيحتوي الشعر مـــثلا علي كميات كبيرة من السيستين Cystine .

٢) يستخدم كميات قليلة من الأحماض الأمينية المحتوية علي الكبريت في تخليق بعض المركبات ذات الأهمية الخاصة مثل هرمون الإنسولين والجلوتـاثيون (Glutathione) (وهـو ببتيـد ثلاثـي مكـون مـن حمـض الجلوتاميـك والسيسـتين والجليسـين Glutamylcysteylglycine tripeptide) والبيتا ميركابتوإيثيـل أمـين (β-mercaptoethylamine) وهو مكون قرين الإنزيم A ويـدخل السيسـتئين Cysteine فـي تكـوين التيـورين Taurine الذي يتحد مع حمض الكوليك Cholic acid لتكوين حمـض Taurocholic acid وهو أحد أحماض الصفراء .

٣) وتتحلل الغالبية العظمـي مـن الأحمـاض الأمينيـة المحتويـة علـي الكبريـت في الكبد مثلها في ذلك مثل الأحمـاض الأمينيـة الأخـري (Catabilized) . يكـون النيتروجين اليوريا ويتأكسد الكبريت إلي حمض الكبريتيك ليفرز في البول علي صورة كبريتات . وعليه فيرفع تناول كميات كبيرة من البروتين في الغذاء من كمية الكبريـت المفرز في البول . ويتعادل حمض الكبريتيك المتكون تحت هذه الظروف مع الأمونيـا الناتجة من الجلوتامين وبذا تزداد كمية الأمونيا في البول أيضا .

إفراز كل من النيتروجين والكبريت Excretion of nitrogen and sulphur :

تتحدد كمية الناتج من النيتروجين والكبريت في البول بكمية البروتين التي تـم هضمها والداخلة في تكوين الغذاء الذي تم تناوله . ويزداد محتوي البول من الكبريت والنيتروجين الكلي المفرز علي صورة يوريا وأمونيا بزيـادة محتـوي الغـذاء مـن البروتينات . بينما لا يحدث إي تغيير في محتوي البول من الكرياتينين بزيـادة كميـة بروتينات الغذاء .

ويفرز الإنسان الطبيعي حوالي جرام من الأحماض الأمينيـة الحـرة يوميـا وحوالي ٢ جرام من الأحماض الأمينية في حالة مرتبطة . ويطلق علي زيـادة إفـراز الأحماض الأمينية في البول إصطلاح (Aminoaciduria) والتي قـد تحـدث بإحـدي طريقتين . حيث يمكن إرجاعها إما إلي حدوث عيوب في التمثيـل الغـذائي الوسـيط والذي يؤدي إلي زيادة مستوي واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية في الدم إلي الحـد الذي يعجز معه إعادة إمتصاصها في الأنيبيات الكلوية وبالتالي تفقد كمية كبيرة منهـا

في البول . أوقد يعزي إرتفاع مستوي الأحماض الأمينية في البول إلي زيادة تدفقها أي Overflow aminoaciduria ومن الأمثلة علي ذلك الإصابة بحـالات الفشـل الكبـدي Hepatic failure والبول الفينيل كيتوني Phenylketonuria حيث لا يظهـر حمـض الفينيل بيروفيك phenylpyruvic acid فحسب بل يظهر الـ phenylalanine أيضـا ويكون مظهر البول في هذه الحالة مثل مظهر شوربة القيقـب (شـجرة الإسـفندان) Maple syrup urine وفيه يظهر في بلازما الدم سلسلة متفرعة من الأحماض الأمينية الليوسين والأيزوليوسين والفالين بتركيزات عالية نتيجة نقص إنـزيم نـزع مجموعـة الكربوكسـيل Decarboxylase اللازم لتحويل سلسلة الـ α-kito acids إلي أسيتيل قرين الإنزيم A المقابل

أما النوع الثاني من حالات وجود الأحماض الأمينية في البول فيسمي الزيـادة الكلوية للأحماض الأمينية Renal aminoaciduria الذي يرجع إلي نقص فـي معـدل إعادة إمتصاص الأحماض الأمينية خلال الأنيبيات الكلوية . وفي هذه الحالة قد لا يـتم إعادة إمتصاص واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية خلال الأنيبيات الكلوية حتي فـي أحوال وجود تركيزات طبيعية منها . ومن الأمثلة علي ذلك حـالات تلـف الأنيبيـات الكلوية وحالات الزيادة الخلقية للسيستين في البول Congenital cystinuria والتي قـد تسمي في بعض الأحوال Cystinylsinuria وفيها يصعب إعادة إمتصاص السيسـتين والأورنثين والأرجنين والليسين .

التمثيل الغذائي للبروتينات في المجترات
Protein Metabolism in Ruminent

يمكن للبكتيريا والبروتوزوا الموجودة في كرش الحيوانات المجترة مثل الأبقار والجاموس والأغنام أن تخلق الأحماض الأمينية من مصادر بسيطة مثـل الأحمـاض الدهنية قصيرة السلسلة والأمونيا أو اليوريا . وتصبح هذه الأحماض التي تـم تخليقهـا بهذه الطريقة متاحة للحيوان لإستخدامها في تكوين بروتينات اللبن والعضلات . وبـذا تكون تلك الحيوانات ذات قيمة عالية ومقدرة فائقة خاصة في إنتاج الغـذاء الأدمـي . حيث يمكن لها أن تحول المواد النباتية ذات البروتينات منخفضة القيمة البيولوجية إلـي بروتينات عالية القيمة مثل اللحم واللبن .

النيوكلوتيدات والأحماض النووية

Nucleotides and Nucleic acids

تعتبر الأحماض النووية من أهم المكونات ذات الأوزان الجزيئية العاليـة فـي الخلية . وتتكون الأحماض النووية من وحدات تعـرف بالنيوكلوتيـدات Nucleotides وتتكون كل وحدة من قاعدة نيتروجينية إما بيورين Purine أو بيريميدين Pyrimidine مرتبطة بسكر خماسي Pentose sugar الذي يكون إستر (ملح) مع حمض الفوسفوريك وعليه فتركيب النيوكلوتيدة هي : قاعدة نيتروجينية ــ سكر بنتوز ــ فوسفات .

السكريات الخماسية Pentose sugers :

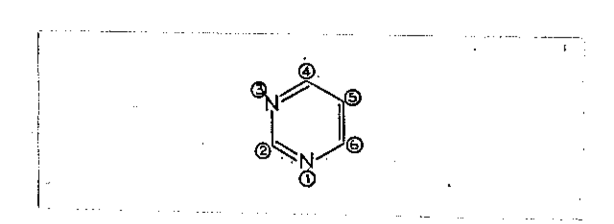
يوجد في النيوكلوتيدات السـكر الخماسـي الريبـوزRibose أو الديزوكسـي ريبوز Desoxyribose والتي توجد هذه علي صورة بيرانـوز Pyronose فـي الحالـة الحرة وعلي صورة فيورانوز Furanose في الحالة المتحدة . وتتميز بالتركيب التالي :

ribose

deoxyribose

قواعد البيريميدين Pyrimidine Bases :

تشتق قواعد البيريميدين من مركب البيريميدين Pyrimidine الذي يتكون مـن حلقـة سداسية مكونة من أربعة ذرات كربون وذرتين نيتروجين مرقمة كما في الشكل التالي :



وتعتبـر السـيتوزين Cytosine واليوراسـيل Uracil والثيمـين Thymine (٥ ميثيـل اليوراسيل 5-methyl-uracil) من مشتقات البيريميدين التي توجد بصفة شـائعة فـي الأحماض النووية والنيوكلوتيدات وهي ذات تركيب كيماوي نوضحه فيما يلي :

cytosine uracil thymine
5-methyl-uracil

كما يوجد مشتقين آخرين من البريميـــدين ذات أهميـــة فســيولوجية خاصـــة وهـــي الألوكسان Aloxan الذي يسبب ظهور السكر في البول Glycosuria عنـــد حقنـــه فـــي حيوانات التجارب . والثيوراسيل Thiouracil ومشتقاته التي تستعمل في عـــلاج فـــرط نشاط الغدة الدرقية Hyperthyroidism

alloxan thiouracil

قواعد البيورين Purine bases :

تشتق قواعد البيورين من مركب أبوي يعرف بالبيورين يحتوي علـــي حلقـــة بيريميدين مندمجة مع حلقة إميدازول Imidazol ring كما يتضح من الشكل التالي :

purine

ويعتبر كل من الأدينين Adenine والجوانين Guanine من أهم قواعد البيورين وتركيبها كالآتي

adenine guanine

ويوجد في الطبيعة مشتقات بيورين أخري وهي الهيبـــوزانثين Hypoxanthine والزانثين Xanthine وحمض البوليك Uric acid . كما يعتبر عقـــار الكفـــايين Caffeine

ومركب الـ ١,٣,٧ ثلاثي ميثيل الزانثين 1,3,7 – trimethyl – xanthine ومركب الـ ٣,٧ ثنائي ميثيل الزانثين 3,7 – dimethyl – xanthine والثيوبرومين Theobromine من مشتقات البيورين.

النيوكلوسيدات **Nucleosides** :

تتكون النيوكلوسيدات من تكاثف قاعدة من البيورينات أو البريميدينات مع السكر الخماسي الريبوز في حالة الريبونيوكلوسيدات أو مع السكر الخماسي ديزوكسي ريبوز في حالة الديزوكسي ريبونيوكلوسيدات .

ونبين في الجدول التالي تصنيف للنيوكلوسيدات :

القاعدة Base	الريبونيوكلوسيد Ribonucleocid	الديزوكسي ريبونيوكلوسيد Deoxyribonucleocid
Cytosine	Cytidine	Deoxycytidine
Uracil	Uridine	---- ---- ---
Thymine	-------	Thymidine
Adenine	Adenosine	Deoxyadenosine
Guanine	Guanosine	Deoxyguanosne
Hypoxanthine	Inosine	---- ---- ---- --

ولكي نميز بين ذرات الكربون في السكر وذرات الكربون والنيتروجين في القاعدة ترقم ذرات الكربون في السكر ...etc '3, '2, '1 . وفي نيوكلوسيدات البريميدين ترتبط ذرة النيتروجين علي الموقع رقم ١ في حلقة البريميدين مع ذرة الكربون رقم '1 للسكر أما في نيوكلوسيدات البيورين يكون الإرتباط بين بين ذرة النيتروجين في الموقع رقم ٩ من حلقة البيورين مع ذرة الكربون رقم '1 في السكر .

النيوكلوتيدات Nucleotides :

تتكون النيوكلوتيدات عند أسترة السكر الخماسي في النيوكليوسيدات مع حمض الفوسفوريك فيمكن للجوانوزين Guanosine مثلا من التكاثف Condense مع حمض الفوسفوريك لتكوين الــ جوانوزين ريبونيوكلوتيد أحادي الفوسفات Guanosine monophosphate (GMP) وبالمثل يتكون الأدينوزين ريبونيوكلوتيد Adenosine monophosphate (AMP) من Adenine - ribose - phosphate .

ولما كان لسكر الريبوز المرتبط في النيوكلوسيد مجموعات إيدروكسيل حرة علي ذرات الكربون رقم '5 ,'3 ,'2 فإنه يمكن للفوسفات من أن ترتبط بأي ذرة كربون من هذه المواقع الثلاثة . ولقد أمكن عزل كل هذه الريبونيوكلوتيدات أحادية الفوسفات غير أن أكثرها شيوعا هي الريبونيوكلوتيدات المرتبط فيها مجموعة الفوسفات علي ذرات الكربون رقم '3 and '5 وتسمي 3' – phosphates and 5' - phosphates وللنيوكلوتيد الحلقي Cyclic 3' : 5' – Adenine monophosphat أهمية حيوية خاصة حيث يلعب دورا هاما في ميكانيكية التنظيم الهرموني . نورد فيما يلي التركيب الكيميائي لتلك المركبات :

adenosine 3'-monophosphate

adenosine 5'-monophosphate

cyclic 3':5'adenosine monophosphate

وحيث أن نيوكلوتيدات الديزوكسي ريبوز تتكون من سكر الديزوكسي ريبوز الذي لا يحتوي علي مجموعة إيدروكسيل علي ذرة الكربون في الموقع رقم 2' فإن النيوكلوتيدات التي يمكن أن تتكون هي عبارة عن مشتقات 3' and 5' phosphate فقط مثل نيوكلوتيد الـ Deoxtguanosine 5' monophosphatr (dGMP) ويمكن تصوير نيوكلوسيدة 5' فوسفات Nucleoside 5' monophosphate لسكر الريبوز وسكر الديزوكسي ريبوز بالشكل التالي :

P Base HO OH
P Base HO

وللنيوكلوسيدات 5' ثنائي الفوسفات Nucleoside 5' diphosphate والنيوكلوسيدة 5' ثلاثي الفوسفات جزئ أو جزيئان من حمض الفوسفوريك مرتبط كحمض لا مائي anhydrides بمجموعة الفوسفات الموجودة علي ذرة الكربون رقم ٥ للنيوكلوتيدة إحادي الفوسفات . فعلي سبيل المثال يتكون الـ Guanosine 5' diphosphate والـ Guanosine 5' triphosphate من الـ Guanosine 5' monophosphate ونبين في الجدول التالي الإختصارات القياسية للنيوكلوسيدات Standard abbreviations for nucleosids

Adenosine 5'- monophosphate	AMP
Adenosine 5'- diphosphate	ADP
Adenosine 5'- triphosphate	ATP
Adenosine 3' : 5'- cyclic monophosphate	cAMP
Guanosine 5'- monophosphate	GMP
Guanosine 5'- triphosphate	GTP
Inosine 5'- monophosphate	IMP
Gytidine 5'- monophosphate	CMP
Uridine 5'- monophosphate	UMP
Deoxyadenosine 5'- monophosphate	dAMP
Deoxyguanosine 5'- monophosphate	dGMP
Deoxycytidine 5'- monophosphate	dCMP
Thymidine 5'- monophosphate	dTMP

ونوضح فيما يلي التركيب البنائي لكل من الـ ADP الـ ATP الأكثر شيوعا :

adenosine 5′-diphosphate (ADP)

adenosine 5′-triphosphate (ATP)

قرائن الإنزيمات النيوكلوتيدية The nucleotide coenzymes :

١) نيوكلوتيدات الأدينوزين ثنائي وثلاثي الفوسفات Adenosine di - and Tri- phosphate:

يلعب كـل مـن الأدينـوزين ثنـائي الفوسـفات(Adenosine diphosphate (ADP والأدينوزين ثلاثي الفوسفات (Adenosine triphosphate (ATP دورا محوريا فـي عمليات التمثيل الغذائي وتعرف مجموعة الفوسفات القريبة من سكر الريبـوز فـي الـ(Adenosine triphosphate (ATP بأنها مجموعة ألفا فوسـفات α- phosphate بينما تعرف المجموعتان الأخرتان بأنها مجموعة بيتا وجاما فوسفات β and γ - phosphate

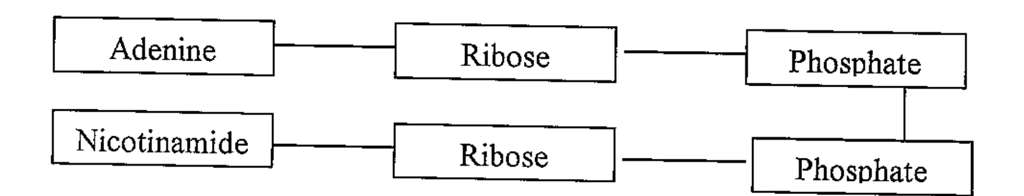
٢) نيوكلوتيدات النيكوتين أميد Nicotinamide nucleotides :

تحتوي نيوكلوتيدات الأحماض النووية علي قواعد بيورين أو بريميدين كمـا رأينـا . غير أنه يوجد بالإضافة إلي ذلـك نيوكليوتيـدات ثنائيـة تعمـل كقـرائن إنزيمـات Dinucleotide Co-enzyme تحتوي علي قاعدة النيكوتين أميد Nicotinamid عبـارة عـن

أميد حـــامض النيكوتينيـــك Nicotinic acid amid تعـــرف بنيوكلوتيـــدات النيكـــوتين أميـــد Nicotinamid nucleotides والنيكوتين أميد هو فيتـــامين B_5 أو PP. وأحـــد هـــذه النيوكلوتيـــدات يعرف بنيكوتيناميد أدينين ثنائي النيوكلوتيد Nicotinamide-adenine –dinucleotid (NAD) الذي كان يعرف من قبل بنيوكلوتيد البيريدين ثنـــائي الفوســـفور Diphosphopyridine nucleatid أوالـــ (DPN) أو قرين الإنزيم I (Co-enzyme I) الذي يحتوي علي قاعـــدتين همـــا الأدينين والنيكوتيناميد ونورد فيما يلي التركيب البنائي لكل مـــن حمـــض النيكوتينيـــك وأميدة النيكوتيناميد .

nicotinic acid　　　nicotinamide

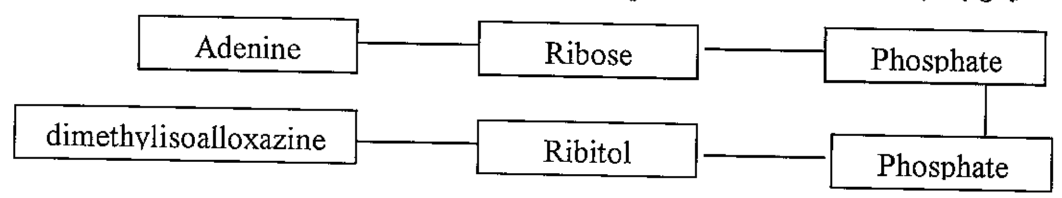
وبذا يتكون الـــ (NAD) من تكاثف الأدينوزين أحادي الفوسفات (AMP) مـــن خـــلال مجموعة الفوسفات مع نيوكلوتيد يحتوي علي النيكوتينأميد ليكـــون ثنـــائي النيوكلوتيـــد Dinucleotid كالآتي :



أما النيوكلوتيد الثاني فيســـمي بنيكوتيناميـــد أدينـــين ثنـــائي النيوكلوتيـــد الفوســـفاتي Nicotinamide-adenine –dinucleotid phosphate (NADP) الذي كان يسمي من قبل بنيوكلوتيد البيريدين ثلاثي الفوســـفور Triphosphopyridine nucleatid أوالـــــ (TPN) أو قرين الإنـــزيمII (Co-enzyme I I) والذي يحتوي علي مجموعة فوسفات ثالثة علي الموقع 2' في سكر الريبوز المرتبطة بالأدينين .

٣) نيوكلوتيدات الفلافين Flavine nucleotides :

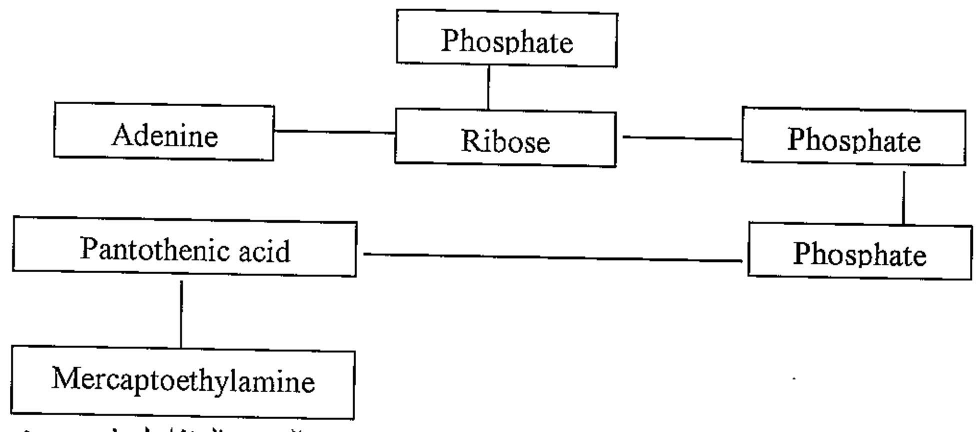
و ثنائي النيوكلوتيد الثالث المهم هو الفلافين أدينين ثنائي النيوكلوتيد المعروف بإسم Flavin – Adenine – dinucleotid (FAD) ويختلف عن النيوكلوتيد (NAD) في إحتوائه علي ثنائي ميثيل أيزوألوكسازين dimethylisoalloxazine بدلا من النيكوتيناميد Nicotinamide كالآتي :



ويطلق إسم فلافين علي ناتج تكاثف الـ dimethylisoalloxazine مع الريبيتول Ribitol وهو الكحول المقابل لسكر الريبوز ويعرف إستر الفوسفات للفلافين Phosphate ester of flavine بالفلافين أحادي النيوكلوتيد Flavine mononucleotide أو (FMN) .

٤) قرين الإنزيم A Coenzyme A :

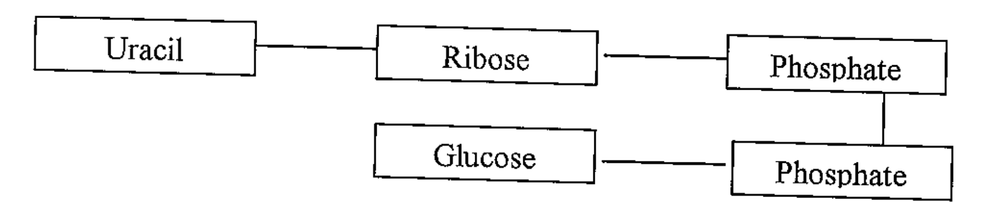
وهوأكثر قرائن الإنزيمات أهمية في تمثيل الكربوهيدرات والدهون . إكتشفه العالم ليبمان Lipman ويشبه تركيبه نيوكليوتيدات النيكوتين أميد غير أنه يحتوي علي حمض البانتوثينيك (فيتامين B_3) بدل النيكوتيناميد مرتبط بمركب ٢ميركابتوإثيلامين أو الثيوأيثانولامين 2 – mercaptoethylamine (Thioethanolamine) ($HS\text{-}CH_2\ CH_2 - NH_2$)



ولما كانت مجموعة السلفاهيدريل(- SH) Sulphydryl هي الجزء المتفاعل في جزئ قرين الإنزيم A لذا يشار إليه إختصارا بـ HS – CoA

قرائن الإنزيمات اليوريدين Uridine coenzymes :

تحتوي كل قرائن الإنزيمات التي سبق ذكرها علي الأدينين . غير أنه يوجد قـرائن إنزيمات أخري تحتوي علي قاعدة بيريميدين وهي اليوراسيل . وأكثرها أهميـة هـي اليوريدين جلوكوز ثنائي الفوسـفات Uridine diphosphate glucose (UDPGlucose) الذي يشارك في تحويل الجلاكتوز إلي جلوكوز . وأحيانـا يعـرف بإسـم اليوريـدين بيروفوسفوجلوكوز Uridine pyropgospgoglucose (UPPGlucose) وتركيبه كالآتي



الأحماض النووية
The Nucleic Acids

الأحماض النووية هي مركبات كيميائية عالية الوزن الجزيئي توجد في أنويـة خلايا الكائنات الحية ذات تركيب خاص من وحدات عبـارة عـن نيوكليوتيـدات ذات قواعد نيتروجينية مختلفة ومرتبة في تتابع خاص يعطيها خاصية مميزة ليمكنهـا مـن تحديد تتابع الأحماض النووية في تركيب جزيئ البروتين أثناء تخليقة الحيوي (وهو ما سيأتي الكلام عنه تفصيلا فيما بعد) . ويوجد نوعان من الأحماض النووية في الطبيعة هما

١) الحمض النووي الديزوكسي ريبوزي (DNA) Deoxyribonucleic acid

٢) الحمض النووي الريبوزي Ribonucleic acid (RNA)

وكلها عبارة عن جزيئات طويلـة مضـاعفة الأصـل (مبلمـرة) Long polymeric molecules مكونة من وحدات بنائية أحادية Monomeric عبارة عـن نيوكليوتيـدات أحادية Mononucleotides. لذا يشار إلي الأحمـاض النوويـة علـي أنهـا عديـدة النيوكليوتيدات Polynucleotides .

والوحدات البنائية الأحادية المكونة للحمض النـووي الديزوكسـي ريبـوزي (DNA)عبارة عن نيوكليوتيـدات ديزوكسـي ريبوزيـة Deoxyribonucleotides ذات قواعد عبارة عن الأدينين (A) Adenine والجـوانين (G) Guanine مـن البيورينـات

(Purines) والسيتوزين(C) Cytosine والثيمين (T) Thymine من البريميدينات (Pyrimidines) . أماالوحدات البنائية الأحادية المكونة للحمض النووي الريبوزي (RNA) عبارة عن نيوكليوتيدات ريبوزية Ribonucleotides ذات قواعد عبارة عن الأدينين (A) Adenine والجوانين (G) Guanine من البيورينات (Purines) والسيتوزين(C) Cytosine واليوراسيل (U) Uricil من البريميدينات (Pyrimidines) . ويوجد في كل من الـ (DNA) والـ (RNA) القليل من القواعد الغير مألوفة (قواعد غير التي ذكرت) تحمل مجموعات ميثيل أو مجموعات هيدروكسي ميثيل . وترتبط النيوكلوتيدات مع بعضها في الأحماض النووية بروابط إستر (ester linkages) بين مجموعات الفوسفات علي ذرة الكربون رقم ٥ للسكر لأحد النيوكليوتيدات ومجموعة الهيدروكسيل الموجودة علي ذرة الكربون رقم ٣ لسكر النيوكليوتيدة التالية لها في الترتيب . أي أنه بمعني آخر فإن سلاسل عديدات النيوكليوتيد تتكون من وحدات أحادية ترتبط معا بروابط فوسفوإسترية ٣ – ٥ . وهو ما يوضحه الشكل التالي :

جزء من عديد النيوكلوتيد Polynucleotid (RNA) يوضح روابط الفوسفات Phosphate bonds التي تربط ذرة الكربون رقم ٥ لسكر أحد النيوكلوتيدات وذرة الكربون رقم ٣ لسكر النيوكلوتيدة التالية لها في التتابع .

ولتبسيط النموذج التركيبي للأحماض النووية فقد يكون من المفيد أن نضع في الــذهن أن جميع الوحدات البنائية الأحادية Monomere units تتكون من سكر (سواء أكــان الريبوز في الــ (RNA) أو ديزوكسي ريبوز فــي الـــ (DNA) وشــق (Radical) فوسفات . أما الإختلاف بينها فيكون في أنصاف القواعد . وعليه فعند فرد الجزء مــن عديد النيوكلوتيد المبين في الشكل السابق فإن القواعد يمكن كتابتها بالتتابع التالي :

A C U G U
5' ———————————————— 3'

أو يكتب إختصارا هكذا **ACUGU**

وعليه فإنه من المهم الإشارة لسلسلة القواعد المتتابعة لها في إتجــاه محــدد . ولقد إتفق علي كتابة النيوكلوتيدات بتتابع خاص وهو ACUGU في المثــال الســابق والذي يوضح أن قاعدة الأدينين تقع علي نهايــة طــرف السلســلة '5 وتقــع قاعــدة اليوراسيل عند النهاية '3 .

تركيب الحمض النووي الديزوكسي ريبوزي Deoxyribonucleic acid (DNA) :

يعتبر الحمض النووي الــ (DNA) أساس المادة الوراثية للخلايا ، ويوجد هــذا الحمض في أنوية خلايا الكائنات عديدة الخلايا . حيث يوجد متحدا ببــروتين أساســي Basic protein هو الهستون Histone أو بالبروتامين Protamine كما هو الحال فــي رؤوس الحيوانات المنوية لبعض أنواع الأسماك . ويطلق علي المركب Complex من الحمض النووي والبروتين Deoxyribonucleoprotein . ويرتبط الــ DNA بكميــة قليلة فقط من البروتين في خلايا البكتيريا.

ويتميز جزئ الــ DNA بإرتفاع وزنه الجزيئي ليصل إلــي عــدة ملايــين . ويتكون من سلســلتين مــن مركــب عديــد النيوكلوتيــدات الديزوكســي ريبوزيــة polydeoxyribonucleotide مرتبطة مــع بعضــها الــبعض بــروابط إيدروجينيــة Hydrogen bonds وهي روابط ضعيفة تتكون كل منها بمشاركة ذرة إيدروجين بــين ذرتــين ســالبة الإلكترونـــات Electronigative atoms مثــل ذرات النيتــروجين والأكسوجين . ويتميز تشكيل جزئ الــ DNA بإلتفاف السلسلتين المكونتين له حــول

بعضهما البعض لتكوين لولب أو حلزون مزدوج Double helix ولقد كان كـل مـن Watson and crick أول من وضع وصف السمات التركيبية للـ DNA بشـكل قـاطع وتبين بعد ذلك أن أهم ما يميز السمات التركيبية الفاصـلة لجـزئ الـ DNA هـو الطبيعة النوعية العالية للإرتباط الإيـدروجيني Hydrogen bonding. حيـث يكـون الأدينين (A) روابط إيدروجينية مع الثيمين (T) فقط . بينما يكون السـيتوزين(C) روابط إيدروجينية مع الجوانين (G) فقط .

جزء من سلسلة عديد النيوكلوتيد في الـ DNA يبين الخيطين الغير متوازيين (بل والمتكاملين) المرتبطين معا بروابط أيدروجينية (تمثلها الخطوط المنقطة) التي تربط الأدينين (A) مع الثيمين (T) والسيتوزين(C) مع الجوانين (G) .

وعليه يوجد علي إمتداد الحلزون المزدوج للـ DNA أزواج من القواعد المرتبطة معا بروابط إيدروجينية كالآتي : (AT, TA, GC, CG) وبذا فإن كل خـيط مفـرد مـن خيطي حلزون جزئ الـ DNA علي أي جانب يكمل الآخر ويحتم هذا التكامل كنتيجة

لطبيعة تكوين الروابط الإيدروجينية المتخصصة بين قواعد النيوكليوتيدات . ويمثل ذلك أهمية كبيرة في عملية تضاعف الـ DNA . ونوضح فيما يلي تتابع قواعد النيوكليوتيدات المتكامل في خيطي حلزون الـ DNA :

A G C G A T C A T T C G G

T C G C T A G T A A G C C

كما نوضح فيما يلي طريقة تكوين الروابط الإيدروجينية التي تربط الأدينين (A) مع الثيمين (T) والسيتوزين (C) مع الجوانين (G) . مع ملاحظة أن زوج الـ AT أضعف من زوج الـ GC حيث يتكون الإرتباط في الحالة الأولي من رابطتين إيدروجينيتين بينما يتكون الإرتباط في الحالة الثانية من ثلاثة روابط إيدروجينية . وحيث أن الثيمين عبارة عن ٥ ميثيل يوراسيل 5-methyl uracil فإنه من المفهوم ضمنا من هذا الشكل إمكانية إرتباط الأدنين مع اليوراسيل بنفس الطريقة .

THYMINE

ADENINE

To pentose-phosphate backbone

CYTOSINE

GUANINE

ولقد سبق أن أوضحنا في الشكل السابق الجزء من خيطي الـ DNA المكونين من عديد النيوكليوتيدات المتكاملة تقع موازية لبعضها البعض . غير أنه إتضح نتيجة الفحص الدقيق

للخيطين أن إتجاه وحدات النيوكليوتيدات يكون في أحد الخيطين من '3 إلي '5 إلي أعلـــي بينما تكون في الخيط الآخر في الإتجام من '5 إلي '3 إلي أسفل . ونتيجة لهذا الإنعكاس في إتجاه خيطي المغزل يكون الخيطان غير متوازي الإتجاه Anti – parallel .

وتحت ظروف التركيب الحلزوني فإن جزئ الـ DNA تشبه المحـــار . كمـــا تكون كل رابطة إيدروجينية فردية ضعيفة بينما تعطي مجموع الروابط الإيدروجينيـــة في الحلزون المزدوج ثباتا لجزئ الـــ DNA . أما إذا تعرض جزء الـــ DNA إلـــي pH شديد الحموضة أو القلوية أو إلي درجة حرارة عالية (٨٠ : ٩٠ مئوية) يحـــدث إنهيار أو هدم collapse للحلزون لمزدوج نتيجة لتفكك الروابط الإيدروجينية . وتسمي هذه الحالة التغيير الجوهري Denaturation لتركيب حلزون الـــــ DNA دون إنشـــقاق الروابط التساهمية Covalent bonds . وعند تمام إنفصال خيطي الحلزون إلي سلاســـل مفردة من عديد البيتيدات الديزوكسي ريبوزية يصبح كـــل منهـــا ملـــف أو حلـــزون عشوائي Random coil . وتحت ظروف خاصة فإنه من الممكن لبعض أجنـــاس مـــن الـــ DNA إعادة الملف العشوائي إلي الحالة الحلزونية المزدوجة الأصلية . وتعاد فـــي هذه الحالة التركيب الجوهري للـــ DNA أي يحدث له Renaturation نتيجـــة لإعـــادة تكوين الروابط الإيدروجينية بين أزواج القواعد مرة أخري بنفس الطريقة بحيث يعود إتجاه الخيطين المتكاملين بنفس النظام والدقة الذي يعيد جزئ الـــ DNA نفسه إلي حالته الأصلية

ويبين الجدول التالي الإختلاف في نسبة الجـــرام جـــزئ Molar proportions لقواعد الـــ DNA المقدرة لمصادر مختلفة :

Source of DNA	Adenine	Thymine	Guanine	Cytosine	5-Methyl cytosine
Bovine thymus	28·2	27·8	21·5	21·2	1·3
Rat bone marrow	28·6	28·4	21·4	20·4	1·1
Wheat germ	27·3	27·1	22·7	16·8	6·0
Yeast	31·3	32·9	18·7	17·1	—
Escherichia coli	26·0	23·9	24·9	25·2	—
Tubercle bacillus	15·1	14·6	34·9	35·4	—

وعلي الرغم من إختلاف النسب بشكل واسع من DNA إلي آخر . فإنها تكون ثابتـــة لـــ DNA الجنس الواحد وتعطي قيم متساوية لنسب تركيز الجزئ الجـــرام لكـــل لتـــر

equimolar proportions بين كل القواعد النيتروجينيـة (for A, T and for C, G) بالإضافة إلي مشتق السيتوزين 5-Methyl cytosine وهو اليوراسيل . ويعتبـر هـذا التكافؤ بالطبع أساسي لتركيب جزئ الـ DNA بحلزونه المزدوج والذي يعطيه تكامـل وعدم توازي في الإتجاه بين خيطي الحلزون .

وتكون المعلومات الوراثية المحمولة علي خـيط جـزئ الـــ DNA مشـفرة encoded في طريقة تتابع القواعد (النيوكلوتيدات) علي طول خيط جزئ الــ DNA وعلي الرغم من أن النظرة الأولي لتركيب الــ DNA لا تعطـي إنطبـاع يـرجح أن جزيئات الــ DNA الموجودة داخل نواة الخلية والتي تكون من الصغر بحيث لا تـري بالعين المجردة تستطيع أن تخزن المعلومات الوراثية اللازمة لضـبط إيقـاع النشـاط الحيوي المعقد للكائنات الحية مثل الثدييات إلا أنه أصبح من الثابت الآن إستطاعة الــ DNA لكل من الحيوان المنوي والبويضة بعد إندماجهما أن تبدئ وتنظم إنتاج وتكـوين حيوان تام كامل تقوم فيه المادة الوراثية متمثلة في الــ DNA المكون لأنوية مختلف الخلايا في تنظيم إيقاع التفاعلات الحيوية النوعية والمميزة لمختلف الأنسجة والأعضاء

إن العوامل الوراثي genes (الشفرات الوراثية) التي تمثل المعلومات الوراثيـة اللازمة لتكوين بروتين واحد هي عبارة عن جزء ممتد من الـــ DNA يحتـوي فـي المتوسط علي بعض آلاف من أزواج النيوكليوتيدات .

ولقد أثبتت بعض الظواهر أن جزيئات الــ DNA تكون بـدون شـك كبيـرة لتكون قادرة علي الأقل بشكل كافي علي تخزين كميات هائلة من المعلومـات . فعلـي سبيل المثال وبإعتبار أنه يوجد ٦×١٠^{-١٢} جرام من الــ DNA لكل خلية مزدوجـة الكروموزومات (2N) . وأن الوزن الجزيئي لزوج النيوكلوتيدات هو ٦٠٠ وأن رقـم أفوجادرو Avogadro's number هو ٦×١٠^{٢٣} فإن عدد أزواج النيوكلوتيدات فـي كل خلية هو

$$\frac{(٦ \times ١٠^{٢٣}) \times (٦ \times ١٠^{-١٢})}{٦٠٠}$$

وهو ما يعادل القيمة ٦×١٠^{٩}

وحيث أن المسافة بين النيوكلوتيدات في الحلزون المزدوج هو ٣٤, نانومتر . ويكون الطول الكلي للـ DNA في الخلية الواحدة :

= (٦ X $١٠^{٩}$) X ٣٤, نانومتر = ٢ متر

أي أن الطول الكلي للـ DNA الموجود في نواة الخلية المزدوجة الكروموزومات هو ٢ متر . ويحتوي جسم الإنسان علي حوالي $١٠^{١٣}$ خلية كلها تحتوي علي $١٠^{١٠}$ميل من الـ DNA بينما تقدر المسافة بين الأرض والشمس بحوالي ٩ X $١٠^{٧}$ ميل .

وتحتوي خلية بكتيريا *Escheichia coli* علي كروموزوم واحد . وأن الجزئ الواحد من الـ DNA ذو وزن حوالي ٢ X $١٠^{٩}$ جرام جزئ . ويبلغ طول جــزئ الحلزون المزدوج الدائري عند فردة حوالي ١ مم .

ويوجد الـ DNA ذو الوزن الجزيئي المرتفع في نواة الخلية بصفة أساســية غير أنهــا قــد توجــد أيضــا بكميــات قليلــة فــي الميتوكونــدريا Mitochondria والكلوروبلاست chloroplasts علي هيئة حبيبات في الخلية cell organells . وربمــا يكون لتلك الحبيبات القدرة علي التضاعف الذاتي Self – repkicating وتوجــد حــين الحاجة إليها .

الحمض النووي الريبوزي Ribonucleic acid (RNA) :

يوجد الحمض النووي الريبوزي (RNA) في أنوية الخلايــا الحيوانيــة وفــي السيتوبلازم لكنها توجد أساسا (من الناحية الكمية) في السيتوبلازم . ويمكن تقســيمها إلي العديد من الأنواع . هي :

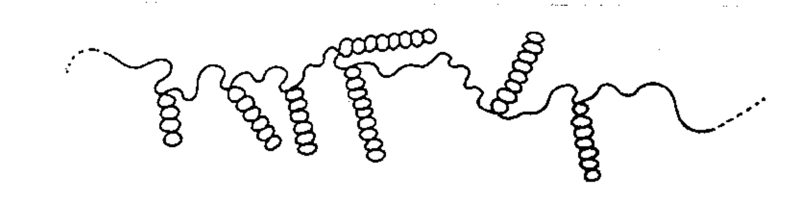
١) الحمض النووي الريبوزي الريبوسومي Ribosomal RNA (rRNA)

٢) الحمض النووي الريبوزي الناقل Transfere RNA (tRNA)

٣) الحمض النووي الريبوزي الرسول Massenger RNA (mRNA)

١) الحمض النووي الريبوزي الريبوسومي Ribosomal RNA (rRNA) :

ويوجد أساسا في السيتوبلازم علـي هيئـة حبيبـات متناهيـة الصـغر مـن Ribonucleoprotein particles تعرف بالريبوسومات Ribosomes وهي تمثـل نحـو ٨٠% من الـ RNA الكلي في الخلية . و يوجد جزيئين من الـ RNA فـي كـل ريبوسوم . كل منها ذو وزن جزيئ مرتفع نسبيا حيث يبلغ الوزن الجزيئـي لأحـدهما ٠,٧ X ١٠ ٦ بينما يبلغ الوزن الجزيئي للآخر ١,٦ X ١٠ ويتكون كلا النوعين من الـ rRNA من خـيط مفرد لكنها تحتـوي علـي مقـدار مـن التركيـب الثـانوي Secondary structure لتسمح بإرتباطه بإحكام داخل الريبوسوم . وقد يتحقق ذلك عـن طريق وجود بعض المسافات ثنائية الحلزون تظهر تكافؤ بين اليوراسـيل والأدينـين وبين السيتوزين والجوانين كما تظهر من الشكل التالي الذي يمثل جـزء مـن الـ rRNA حيث تظهر مسافات من الحلزون المزدوج داخل السلسلة الواحدة المفردة فـي الجزئ . ويحدث التركيب الثانوي داخل الخيط بين مناطق متكاملة تحدث الواحدة تلـو الأخري في تتابع خاص علي طول الجزئ . وعليه يسمح التكافؤ الموجود بين الأدينين واليوراسيل والسيتوزين مع الجوانين في تلك المناطق للجزئ من أن ينثنـي للخلـف علي نفسه مظهرا تكوين مزدوج الحلزون في تلك المناطق .



من ذلك نري أن هذه المسافات قد تشبه في تركيبها الـ DNA في كونهـا حلـزون مزدوج غير موازي لبعضها في الإتجاه . غير أن ذلك غير حقيقي حيث أن الجزيـئ يتكون من شريط أو خيط واحد من عديد النيوكليوتيدات .

٢) الحمض النووي الريبوزي الناقل Transfere RNA (rRNA) :

يكون الـ tRNA حوالي ١٥ : ٢٠% من كمية الـ RNA الكلية فـي الخليـة . ويعمل الـ tRNAs علي نقل أو حمل الأحماض الأمينية المنشطة أثناء التخليق الحيوي

للبروتين وهو ما سيأتي الكلام عنه فيما بعد . ويحتــوي الــــ tRNA علـــي ٧٥ : ٨٠ نيوكليوتيدة ويصل وزنه الجزيئي إلي حوالي ٢٥ ألف . ويوجد في الـــ tRNA العديد من القواعد الغير عادية كما يتضح من الشكل التالي الذي يبين التركيـــب الأساســـي أو تتابع نيكلوتيدات الـــ tRNA الناقل للحمض الأميني الألانين المستخرج من الخميـــرة وهو يبدو محملا باللألانين . ويبين هذا الرسم وجـــود خيـــات Looped out فـــي مناطق معينة تسمح بوجود ترتيب تتابعي بين النيوكليوتيدات بحيث يتقابل الأدينين مـــع اليوراسيل والسيتوزين مع الجوانين . ويلاحظ وجود عشرة قواعد غير عادية هي :

I = hypoxanthine - **UH**$_2$ = dihydrouracil - ψ = pseudo-uridine – **Me** = Methyl radical

إن وجود ثلاثة نيوكلوتيدات خارجية عند قاعدة الشكل مهمة جدا . وسوف نتناولها فيما بعد.

ويحتوي هذا الحمض علي تتابع ثلاثة قواعد (نيوكليوتيدات) هي CCA عند النهاية '3 و G عند النهاية '5 أما الأجزاء الأخري في الجزئ فتختلف من حمض ناقل إلي آخر .

ويوجد أكثر من من الـ tRNA مختص بنقل حمض أميني معين . ولقد أمكن معرفة تركيب تتابع النيوكلوتيدات للعديد من الأحماض النووية الريبوزومية الناقلة tRNAs

٣) الحمض النووي الريبوزي الرسول (mRNA) Massenger RNA :

يتميز هذا النوع من الـ RNA بإرتفاع وزنه الجزيئي (قد يصل إلي عدة ملايين) ويكون ١% فقط من مجموع الـ RNA في الخلية . وتنحصر وظيفته في نقل المعلومات الوراثية الموجودة علي الـ DNA من نواة الخلية إلي مراكز تخليق البروتين فيها والتي تتجمع في الريبوسومات والحمض النووي الريبوزي الناقل والتي يشترك في عمليات معقدة أثناء التخليق الحيوي للبروتينات . ويوضح الجدول التالي التركيب الأساسي للـ tRNA والـ rRNA والـ DNA في خلايا الثدييات :

	Moles per cent				
	A	U	G	C	T
Ribosomal RNA I	16.5	17.4	34.6	31.6	---
Ribosomal RNA II	20.3	22.3	32.2	25.5	---
Transfer RNA	21.1	24.3	29.5	25.1	---
DNA	29.8	----	20.1	20.0	30.1

لاحظ أن Ribosomal RNA I and II عبارة نوعين للـ RNA ذات أوزان جزيئية منخفضة وعالية علي الترتيب .

التمثيل الغذائي للأحماض النووية
Nucleic acid Metabolism

تقسيم خطوات التخليق الحيوي Biosynthesis للجزيئات الكبيرة المعقدة وهـي الأحماض النووية إلي خطوتين رئيسيتين هما :

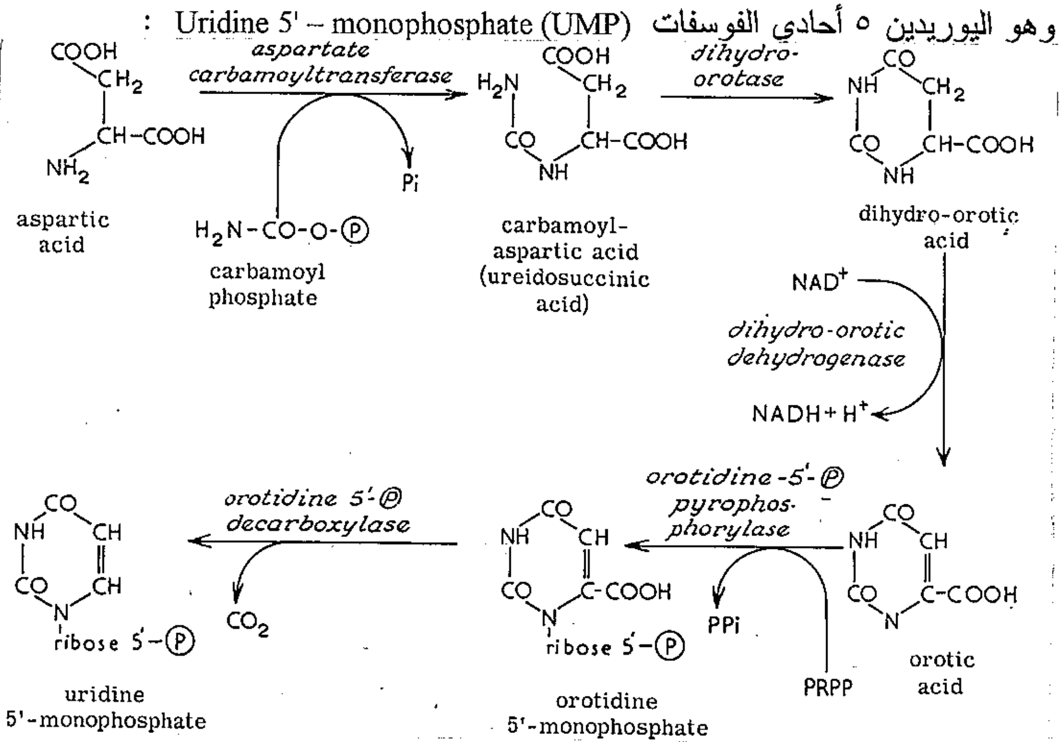
١) تخليق الوحدات التركيبية المفـردة أو المونـوميرات Biosynthesis of monomers وهي النيوكلوتيدات الأحادية Mononucleotides في حالتنا هذه .

٢) بلمرة Polymerization أوتخليق المركبات مضاعفة الأصـل Biosynthesis of polymers وهي الأحماض النووية الـ DNA والـ RNA في حالتنا هذه .

أولا : التخليق الحيوي للنيوكلوتيدات الأحادية Biosynthesis of mononucleotides

١) تخليق نيوكلوتيدات البريميدين الأحادية Pyrimidine mononucleotids :

يوضح الشكل التالي الخطوات الكاملة لسلسلة التفاعلات الإنزيمية التي تعطـي في النهاية نيوكلوتيد البريميدين الأبوي الأحادي Parent pyrimidine mononucleotide وهو اليوريدين ٥ أحادي الفوسفات Uridine 5' – monophosphate (UMP) :



شكل يوضح التخليق الحيوي للـ Uridine 5' – monophosphate (UMP) الذي يعرف علي أنه المركب الأبوي لنيوكلوتيدات البريميدين وفيـه تـم الإشـارة إلـي جـزء الفوسـفات بـالـ(P) وللفوسفوريبوز بيروفوسفات بـ PRPP والبيروفوسفات العضوي بـ PP_i

ويعتبر حمض الأسبارتيك Aspartic acid وفوسفات الكاربامويل Carbamoyl phosphate هي مركبات بدء تفاعل التخليق حيث يتحدا معا لتكوين كاربوميل حمض الأسـباريتك Carbamoyl – aspartic acid تحت تأثير إنـزيم Asparate – carbamoyl transferase يتحول الـ (Uridosuccinic acid) Carbamoyl – aspartic acid بفعل إنـزيم الـ dihydro - orotase إلي حمض الـ dihydro - orotic acid الذي ونتيجة لأكسدته بنزع الإيدروجين oxidative dehydrogenation بفعل إنزيم dihydro orotic dehydrogenase يكون أهم مركب وسطي للبريميدين وهو حمض الأروتيك orotic acid . ونتيجة لفعل إنزيم الـ Orotidine-5-phosphate phosporylase يتقبل حمض الأوريتيك مجموعة الريبوز ٥ فوسفات ribose 5'-phosphate مـن الـ 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP) الموضح تركيبه فيما يلي :

H_2O_3P O CH_2 … O–P(=O)(OH)–O–P(=O)(OH)–OH, HO OH

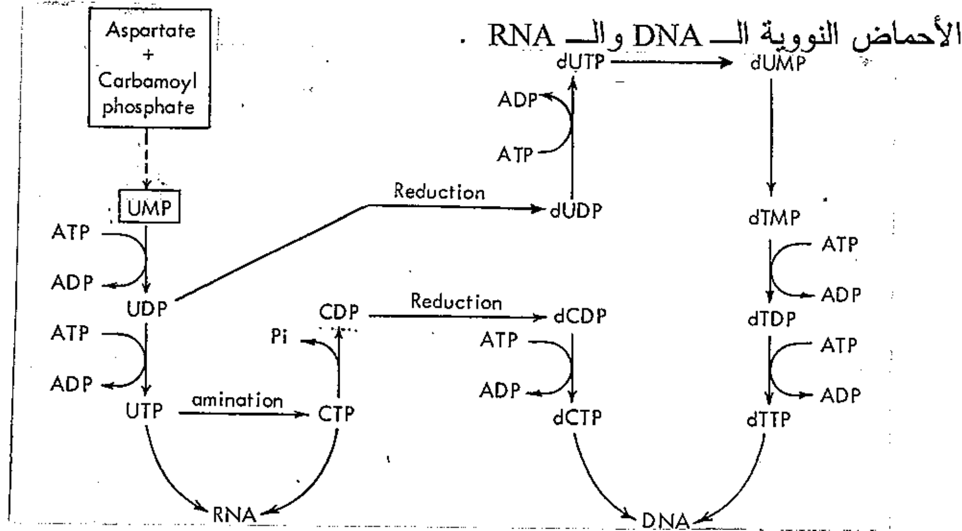
or

(P)–OCH_2 … O–(P)–(P), HO OH

5–phosphoribosyl–1–pyrophosphate where (P) represents a phosphate residue.

وينتج عن ذلك مركب الـ orotidine 5' – monophosphate بعد نزع البيروفوسـفات الغير عضوي . ونتيجة لنزع مجموعة الكربوكسيل Decarboxylation مـن المركـب الناتج (orotidine 5' – monophosphate) يتكـون اليوريـدين ٥ أحـادي الفوسـفات uridine 5' – monophosphate (UMP) وهو مركـب أبـوي لتكـوين نيوكلوتيـدات البريميدين . يتحول الـ UMP بعد ذلك بواسـطة إنزيمـات التحـول Kinases إلـي يوريدين ثنائي الفوسفات uridine 5' – diphosphate (UDP) ثم إلـي يوريـدين ثلاثـي الفوسفات uridine 5' – triphosphate (UTP) وقد يكتسب جزء اليوراسيل في الـ UTP مجموعة الأمين (aminated) ليعطـي Cytidine 5' – triphosphate (CTP) . هـذا ويعتبر الـ UTP والـ CTP طلائع البريميدين الوسطية المشاركة في تكـوين الـــ

RNA بمساعدة إنزيم بلمرة الـــ RNA (RNA polymerase) ويوضح الشـــكل التـــالي طرق التخليق الحيوي المؤدية إلي تكوين الطلائع المباشرة للبريميدين لتكوين كل مـــن الأحماض النووية الـــ DNA والـــ RNA .



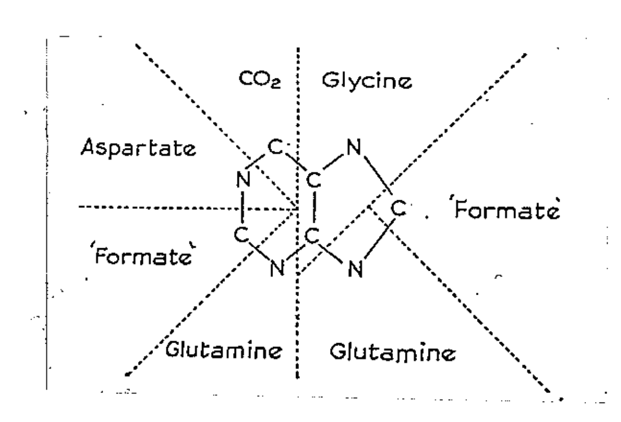
وقد يتحول السيتيدين ثلاثي الفوسفات CTP إلي الســـيتيدين ثنـــائي الفوســـفات CDP بواسطة عملية نزع الفوسفور Dephosphorylation الذي يمكن إختزاله إلي الصـــورة المختزلة deoxy form وهي (dCDP) . وتؤدي فســـفرة الـــــ (dCDP) بواســـطة تفاعلات الـــ Kinase إلي تكوين السيتيدين ثلاثي الفوسفات المختزل (dCTP) كما قد يختزل اليوريدين ثنائي الفوسفات (UDP) إلي الصورة المختزلة (dUDP) الذي يفســـفر إلي يوريدين ثلاثي الفوسفات (dUTP) . ويتحول الـــ (dUTP) إلي (dUDP) بواســـطة عملية إزالة الفوسفات ويسبب تأثير إنزيم الـــ synthetase علـــي الـــــ (dUDP) فـــي وجود مشتق حمض التتراهيدروفوليك Tetrahydrofolic acid إلي تكـــوين الثيميـــدين أحادي الفوســـفات المختـــزل deoxythymidine 5'- monophosphate (dTMP) عـــن طريق إضافة وإختزال وحدة كربون لمركب اليوريدين أحـــادي الفوســـفات المختـــزل (dUMP) عند الذرة رقم ٥ لحلقة اليوريدين . بعد ذلك يرفع إنـــزيم الكينيـــز Kinase مستوي الفسفرة للـــ (dTMP) إلي(dTDP) ثم إلي (dTTP) (أنظر الشكل السابق).

ويعتبر كل من الـــ(dCTP) والـــ (dTTP) الطلائع المباشرة للبيريميدين التي تشارك في تكوين الـــ DNA تحت تأثير إنزيم بلمرة الـــ DNA (DNA polymerase) ويمكن تثبيط تكوين الـــ(dTTP) من الـــ (dUMP) بواسطة مضادات حمض الفوليك

مثل Aminopterin and amethoptrin وبالتالي يمكن منع تكـوين الـــ DNA ولـــذلك فيستعمل تلك المواد في علاج صور معينة من الأمراض السرطانية .

٢) نيوكلوتيدات البيورين الأحادية Purine mononucleotids :

يبين الشكل التالي مصدر الذرات المختلفة المكونة لحلقة البيــورين كمــا تــم التعرف عليها من تجارب النظائر المشعة :



منشا ذرات الأسبارات في حلقة البيورين . وتشير كلمة "Formate" إلي مشتق الفورميل "Formyl derivative" من حمض الـــ Tetrahydrofolic acid

وتعتبر مادة الـــ (PRPP) 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate هو مركــب البداية في التخليق الحيوي للبيورين الذي يقبل مجموعة ألفا أمين α amino group من الجلوتامين لتكوين مركب 5-phosphoribosylamine (5-PRA)

يتفاعل بعد ذلك الجليسين Glycine مع الـــ (5-PRA) ليعطي الجليسين أميــد ريبونيوكلوتيد Glycinamide ribonucleotid (GAR) وهو مركب مشــابه للنيوكلوتيــد وفيه تتخذ أميد الجليسين مكان قاعدة البيورين أو البريميدين المعتاد .

ويستمر تتابع التفاعل بإكتساب مجموعة الفورميل (Formylation) من حمض الـــ N-formyltetrahydrofolic acid ليتكـــون Formylglycinamid ribonucleotid (FGAR) ونتيجة لتمام تكوين الحلقة تتكون حلقة الأميدازول لمركب الـــ أمينوإميدازول ريبونيوكلوتيد 5- aminoimidazole ribonucleotid (AIR) . يكتسب المركب الأخير مجموعة كربوكسيل مكونا 5- aminoimidazole-4- carboxylic acid ribonucleotid (carboxyl AIR) ويتكـــون أميد هذا المركب 5- amino imidazole-4- carboxamid ribonucleotid (AICAR) بتفاعلين متتـــاليين

عن طريق مركب وســطي 5- amino imidazole-4- succinocarboxamid ribonucleotid (SAICAR)
ويتم تكوين حلقة البيورين عندما يعطي N – formyl-tetrafolic acid مجموعة Formyl
إلي مجموعة الـــ 5- amino لمركب الـــ imidazole-4- carboxamid ribonucleotid
ويعتبر حمض Inosinic Acid (inosine 5' – monophosphate IMP) المركب الأبـــوي
للريبونيوكلوتيد Ribonucleotide . ونوضح تتابع التفاعلات السابقة في الشكل التالي:

شكل يبين التخليق الحيوي للـــ Inosine 5- monophosphate (IMP) وهو المركب الأبوي
لنيوكلوتيد البيورين . رمز لشق الفوسفات بــ (P) أما الـــ P_i فتعني الفوسفور العضوي .

ويتم إضافة مجموعة الأمين amination للـ (IMP) لتحويلة إلي (AMP) علي مرحلتين ينتج عنها مركب وسطي هو Adenylosuccinic acid وهو ما نوضحة في الشكل التالي :

تفاعلات التخليق الحيوي للـ Adenosine 5'-monophosphate (AMP)
والـ Guanosine 5'-monophosphate (GMP) (P) ترمز لمجموعة الفوسفات

ويتشابه هذا التفاعل الذي ينتقل فيه مجموعة الأمين من الأسبارات Asparate إلي ذرة الكربون رقم ٦ للـ (IMP) ليعطي (AMP) مع التفاعل عاليه الذي يتكون فيه الـــ 5- amino imidazole-4- succinocarboxamid ribonucleotid (SAICAR) مـــن الريبونيوكلوتيـــد 5- aminoimidazole-4- carboxylic acid ribonucleotid (carboxyl AIR) مع وجود فرق واحد هو ضرورة وجود الـــ (GTP) كقرين إنزيم للتفاعل المكون للـ adenylosuccinic acid من الـــ (IMP) .

ويتم تفاعل تكوين الــ (GMP) من الــ (IMP) علي خطــوتين . يــتم مــن خلالهما تكوين مركب الــ Xanthine 5- monophosphate (XMP) أولا ثــم يتحــول إلي (GMP) عند إكتسابه لمجموعة الأمين .

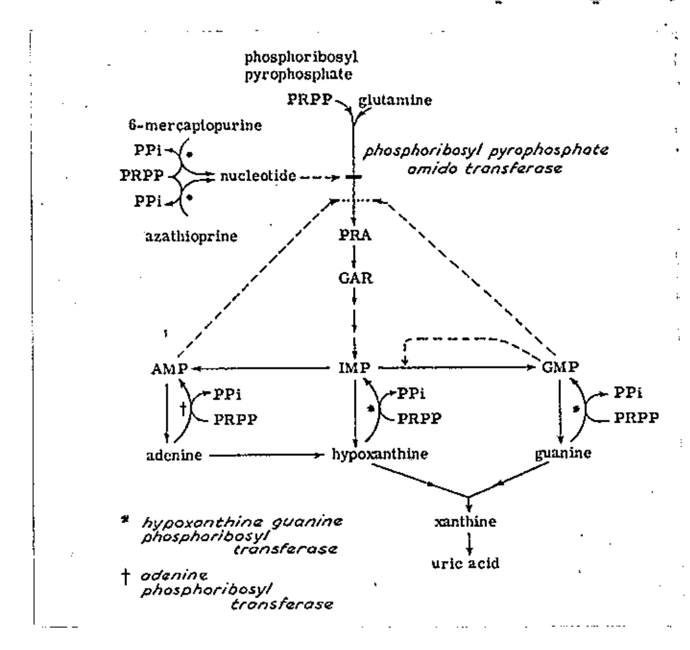
ويتم فسفرة نيوكليوتيدات البيورين الأحادية Purine mononucleotide وهــي الــ (AMP) والــ (GMP) علي مرحلتين ليعطوا مركبات الـــ(ATP)والـــ (GTP) علــي التــوالي . وتســتعمل هــذه المركبــات مــع الـــ(CTP) والـــ(UTP) كمونوميرات Monomers في تفاعلات بلمرة الــRNA (RNA polymerase reactions) التي سيأتي ذكرها بعد .

ويتم إختزال الــ(ADP) والــ(GDP) في تفاعلات ribonucleotide reductase ليعطي الــ(dADP) والــ (dGDP) وقد يتم فسفرة هذين المركبين في تفاعلات الكينيز لتعطي الــ(dATP) والــ (dGTP) الذان يستخدمان مــع الـــ(dCTP) والـــ(dTTP) كمونوميرات في تفاعلات بلمرة الــ(DNA) والــ(RNA) .

ولمــا كانــت الأربعــة ديزوكســي ريبونيوكلوســيدات ثلاثيــة الفوســفات Deoxyribonucleosides triphosphate تلزم بكميــات متســاوية للتخليــق الحيــوي للحمض النووي DNA فإنه من الضــروري أن يــتم تنظــيم المســارات المختلفــة لتخليقهات بطريقة متكاملة وشديدة الدقة . كما أن تخليق الريبونيوكليوســيدات ثلاثيــة الفوسفات تكون تحت تنظيم تمثيلي دقيق جدا كما تكون أكثر تعقيــدا لحــد مــا . لأن الإحتياج لها يكون بكميات مختلفة . فيستعمل الــ ATP مثلا في الكثير من التفــاعلات البعيدة عن التخليق الحيوي للــ RNA .

وتشتمل أهم آليــات تحويــل القواعــد إلــي نيوكليوتيــدات علــي مركــب الفوســفوريبوزيل بيروفوســفات 5- phosphoribosylpyrophosphate (5-PRPP) وإنزيمات الــ Nucleotid pyrophosphorylases ويمكن تحــت تأثيرهمــا أن تتفاعــل القواعد مع الــ (PRPP) لتكــوين النيوكليوتيــدات والبيروفوســفات . ويعتبرإنــزيم الــ Adenine phosphoribosyl trandferase (AMP pyrophosphorylase) ـــ الــذي يحول الأدنين إلي (AMP) ـــ أحد هذه الإنزيمات أما الإنزيم الثاني فهــو إنــزيم الـــ hypoxanthine-guanine phosphoribosyl –transferase (IMP-GMP pyrophosphorylase)

الذي يحول الـــ hypoxanthine والـــ guanine إلي AMP و IMP علي التوالي في وجـــود الـــ PRPP كما أنه يحـــول العقـــاقير 6-mercapto-purine و azathioprine (inurine) إلـــي النيوكلوتيدات المقابلة والتي تثبط إنزيم phosphoribosyl pyrophosphate amido transferase وبالتالي فهي تمنع التخليق الحيوي للبيورينات . ولما كانت هذه العقاقير تثبط التخليـــق الحيوي للبيورين وبالتالي تثبط تكوين الحمض النووي لذلك فإنهم أحيانا ما يســـتعملان كمركبـــات ضـــد الســـرطان . ويمثـــل الشـــكل التـــالي التفـــاعلات المحفـــزة بإنزيمـــات Pyrophosphorylases (Purine phosphoribosyl transferase) وفيـــه نبـــين آليـــات تنظيم الفعل الإغتذائي العكسيFeed-back control mechanisms بخطوط منقطة :



التخليق الحيوي للأحماض النووية
Biosynthesis of the nucleic acids

لقد أصبح من الثابت الآن أن الحمض النووي DNA هو الحامل للمعلومـات الوراثية في الخلايا الحية . ولتحقيق هذا الدور الحيوي الهام يجب أن يكون للـ DNA العديد من الصفات نذكرها بإيجاز فيما يلي :

١) يجب أن يكون ثابت التركيب لكي يحافظ علي الصفات والسمات الفرديـة لأفـراد الأجيال المتتالية من الأجناس المختلفة . علي الا يكون هذا الثبـات بطريقـة تمنـع حدوث التغيرات التطورية .

٢) يجب أن يكون قادرا علي حفظ كمية كبيرة من المعلومات الوراثية . حيث تحتـوي الخلية الحيوانية علي المعلومات الوراثية التي تسمح بالتخليق الحيوي لأكثـر مـن مليون من البروتينات .

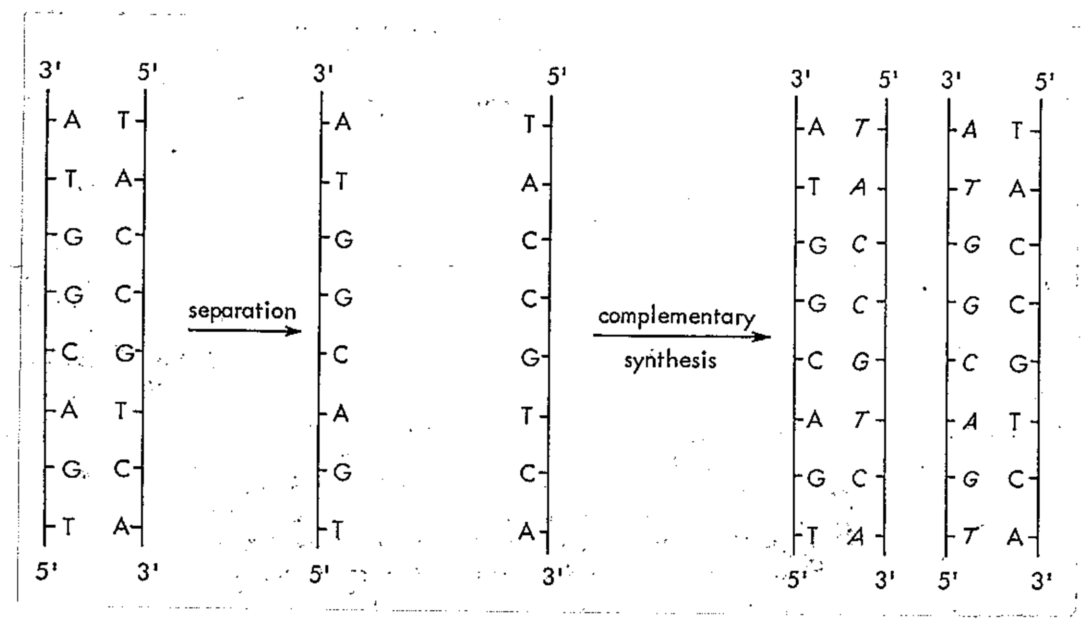
٣) يجب أن يتضاعف الـ DNA بدقة قبل كل إنقسام خلوي بحيث يحتوي كل خليتـين ناتجة عن الإنقسام علي نسخةمطابقة للمعلومات الوراثيةالموجودة في الخلية الأصلية

٤) يجب أن تترجم المعلومات الوراثية بدقة أثناء عملية التخليـق الحيـوي للبـروتين بحيث تشابه مكونات الخلايا الجديدة المنقسمة تماما المكونات الموجودة في الخلية الأم

وتبين آليات تضاعف الـ DNA والتخليق الحيوي للبروتينات علي المسـتوي الخلوي بالتفصيل كيف يعمل الـ DNA كمادة وراثية تتمتع بالصفات السابقة .

تضاعف الـ DNA   Replication of DNA :

لقد دفع إكتشاف تركيب الـ DNA بخيطيه المتكـاملي القواعـد كـل مـن واطسون Watson وكريك Crick إلي إفتراض تضاعفه Replication الذي يعتمد علـي صفة إزدواج القواعد في النيوكليوتيدات المكونه له . ويبين الشـكل التـالي طريقـة التخليق الحيوي للـ DNA . وفيه يبدأ التضاعف بإنفصال الخيطـين عـن بعضـهما البعض . ثم يتكون لكل خيط منهم خيط جديد متمم له أومتكامل معه (المبين بحـروف مائلة) ويكون من نتيجة ذلك تكوين وحدتين شقيقتين من جزئ الـ DNA بحيث تطابق كل واحدة منها تركيب الـ DNA الأصلي :

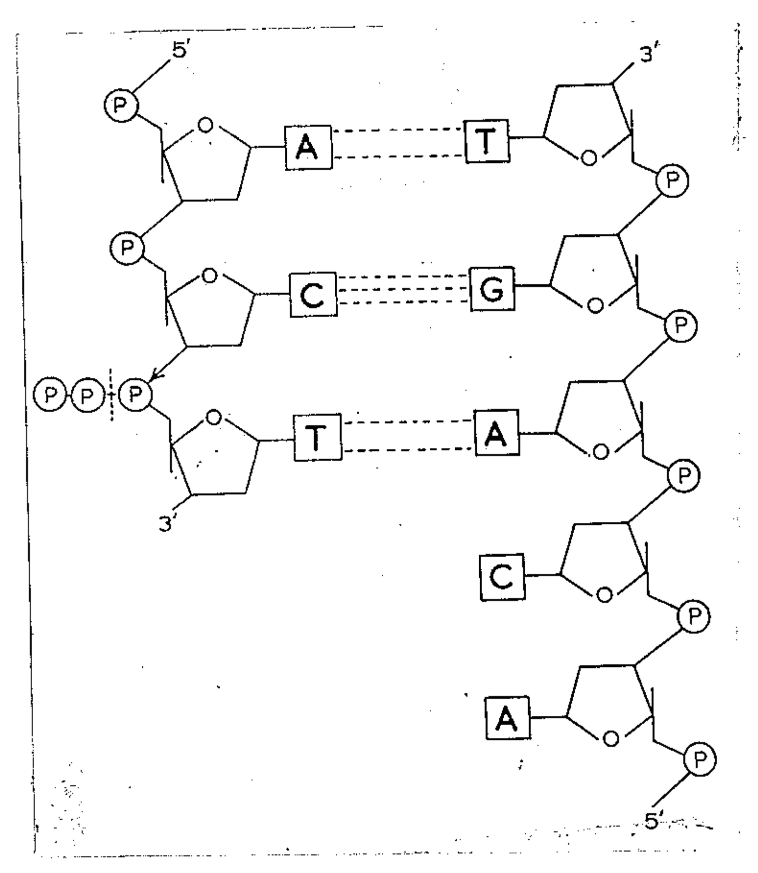


ويتضح من هذا الشكل أن تتابع النيوكليوتيدات لأي خيط يكون متكاملا مع التتابع فـــي الخيط الآخر . أي يرتبط الأدنين (A) دائما بالثيمين (T) بينما يـــرتبط الجـــوانين (G) دائما بالسيتوزين (C) . ولكي يتحقق هذا التكامل يجب أن يكون الخيطين في موضع غير متماثلي الإتجاه Anti-parallel أي أنه إذا كان إتجاه الخيط الأول ٣' إلي ٥' فإنـــه يجب أن يكون إتجاه الخيط الثاني من ٥' إلي ٣'

وتبعا لتتابع النيوكليوتيدات في خيطي الـــ DNA علي الصورة السابق الإشارة إليها . فإنه إذا حدث وإنفصل خيطي مغزل الـــ DNA عن بعضهما فإنه يمكن تجميـــع خيطين متكاملين لكل من خيطي مغزل الـــ DNA الذي حدث فيهما الإنفصال مكونـــة قطعة خيطي الـــ DNA الجديدة مطابقة تماما لتركيب الـــ DNA الأصلي .

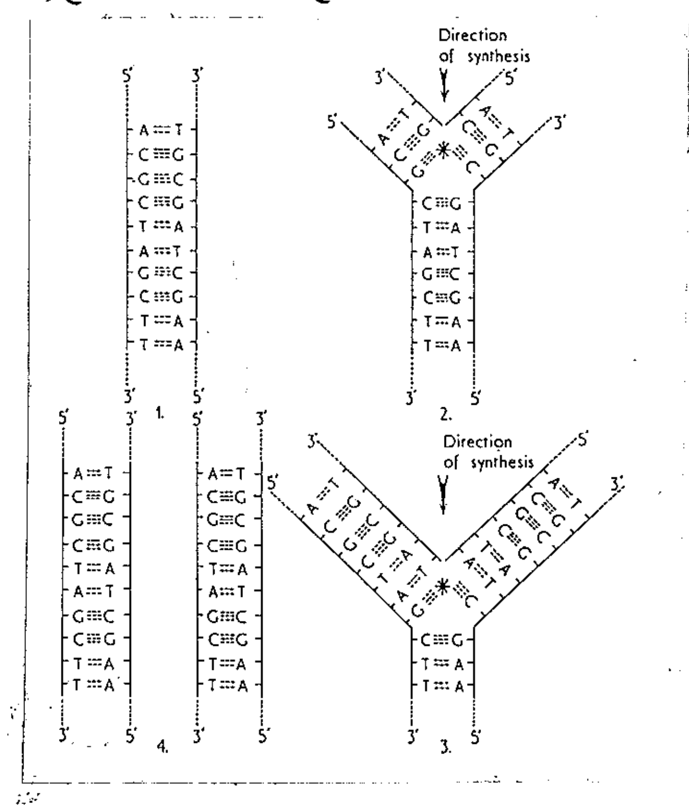
ويسمي هذا النوع من التضاعف بالتضاعف شبه المقاوم للتغيير أو شبه تقليدي Semi-conservative (أي يكون أحد الخيطين الأصليين تقليدي في كل جـــزئ شـــقيق وناتج عنه) وبذا يتم تخليق أجزاء من جزيئات الـــ DNA بطريقة متتابعة عن طريـــق البلمرة التي تتحرك علي طول شريط الـــ DNA الأبوي مـــن أحـــد النهايـــات إلـــي الأخري .

ويوضح الشكل التالي إحتمال آخر لطريقة تخليق الـــ DNA :



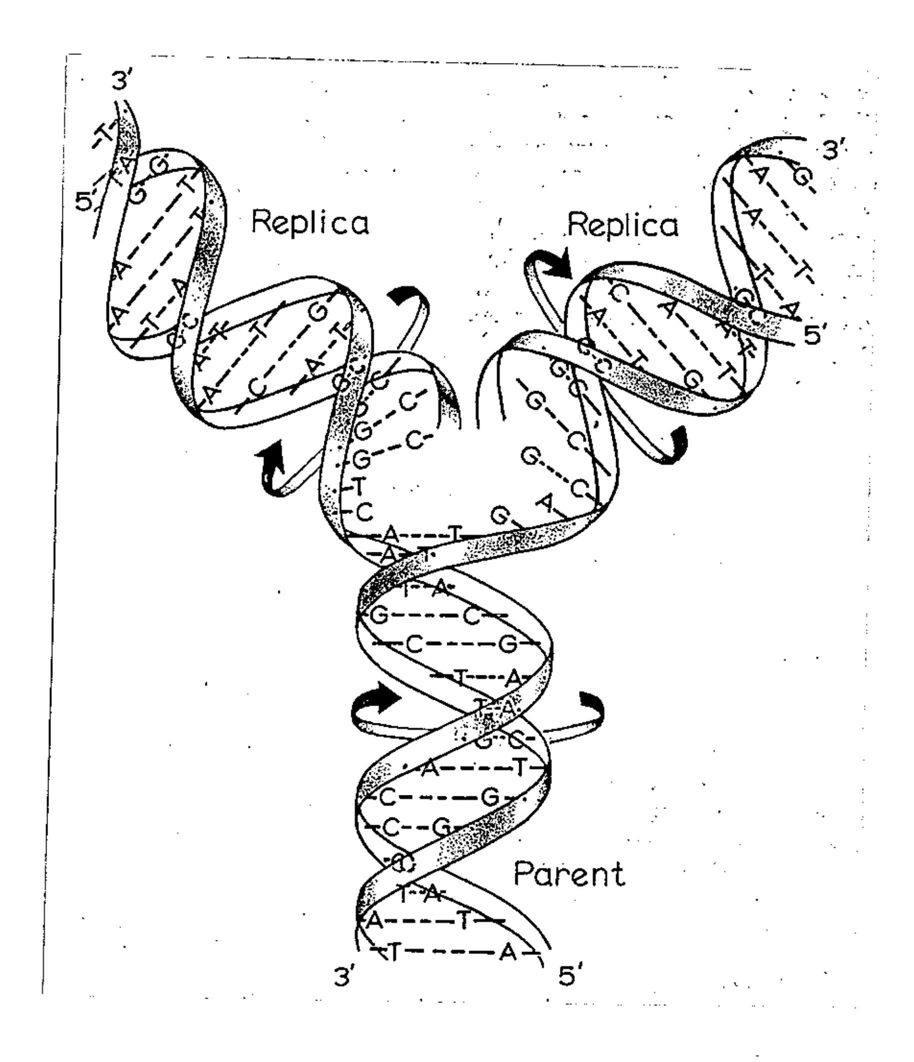
ونري علي يسار الشكل خيط مفرد من الـــ DNA يعمل كأورنيك Template وتصطف النيوكلوتيدات الأحادية علي صـــورة decarboxyrionucleoside 5'-triphosphate فـــي تتـــابع مناسب ومتوافق مع إتجاه معاكس antiparalled علي طـــول أورنيـــك الــــ DNA وترتبط النيوكليوتيدات المحتوية علي الثيمين T بذرة الكربون رقم ٣' لجزيـــئ ســـكر النيوكليوتيدات السابقة لها (المحتوية علي الســـيتوزين C) مـــع إنفصـــال الفوســـفور العضوي . وبنفس الطريقة تصطف النيوكليوتيدة التالية في التتـــابع ــ والتـــي ســـيتم تخليقها ــ عكس نيوكلوتيدة السيتوزين الموجودة علي خيط الأورنيك . وبالتالي ستكون الـــ dGTP وبذا ستمتد السلسلة الجديدة بمقدار وحدة أخري . وتشير الخطوط المنقطة بين القواعد إلي الروابط الأيدروجينيـــة وتشـــير الحـــروف (A) إلـــي الأدينـــين و(C) للسيتوزين و(G) للجوانين و (T) للثيمين والفوسفات بالـــ (P) .

أما الشكل التالي فتشير إلي إحتمال آخر لتضاعف خيط الــ DNA المزدوج. حيث يمثل الشكل رقم (١) قطعة صغيرة من خيط الـــ DNA المــزدوج موضــحا إتصال القواعد بالروابط الإيدروجينية . أما الشكل (٢) فيبين المراحــل الأولــي مــن عملية تضاعف قطعة من الــ DNA . ويبين الشكل (٣) المرحلة التالية مــن عمليــة التضاعف . وفي الشكل (٤) يري خيطي الــ DNA الشقيقة التي أصــبحت أورنيــك موجودة مع الخيطين الجديدين المتكونين من تتابع معاكس ومتكامل مع إزدواج القواعد



وبذا يكون قطع الخيطين المزدوجين مطابقة لبعضها كما تكون مطابقة للقطعة الأبوية مــن الــ DNA المبينه في الشكل رقم (١) من الرسم .

وهناك إفتراض أكثر دقة لعملية تضاعف الــ DNA يضع في الإعتبــار أن الـــ DNA ما هو إلا مغزل مزدوج Double – helical DNA . وهو ما يمثل الشكل التــالي بطريقة تخطيطية :



شكل يمثل جزء من الـــ DNA الأصلي . يري الحلزون المزدوج للـــ DNA أثناء عمليـــة التضـــاعف . ويمثل الأسهم إتجاه عملية الإلتفاف والتي تعتبر ضرورية لكي تسمح بفك حلزون الـــ DNA الأصلي بطريقـــة متزامنة مع تكوين الحلزونين الشقيقين . ويتم نمو الخيطين الجديدين الذي تم تخليقهما في الإتجاه إلي أسفل .

ولقد أصبح من المعروف الآن أن نموذج تضاعف الـــ DNA صحيحا ولكن طبيعـــة إنزيم البلمرة ـــ وربما الجزء من معقد التضـــاعف Replicating complex الأكبـــر ـــ غير معروف . غير أنه في عام ١٩٧٥ إكتشـــف Arthur Kornberg ورفاقـــه إنـــزيم بلمـــرة الـــــ DNA ســـماه DNA polymerase or DNA nucleotidyl – transferase مرتبط إرتباطا وثيقا بـــإنزيم Polymerazing enzyme of DNA replication ويحفـــز إنزيم DNA polymerase تتابع بلمرة نيوكليوتيدات لــ Deoxyribonucleotid 5-triphosphate وهي dATP, dCTP, dGTP and dTTP في وجود خيط الـــ DNA الأورنيك لتكـــوين خيط جديد للـــ DNA . وتتفاعل مجمـــوعة الإيدروكسيل علي الـــذرة رقـــم ٣' للســـكر 3' hydroxyl للخيط المتكون والمتنامي مع مجموعة ثلاثي الفوسفات الموجـــودة علـــي ذرة الكربون رقم ٥' في الســـكر 5' triphosphate group فـــي النيوكليوتيـــدة التاليـــة (deoxyribonucleotide) . ويتم إنتخاب النيوكليوتيدات الديزوكسي ريبوزيـــة التاليـــة بحيث تكون متكاملة مع القواعد الموجودة علي خيط الأورنيك .

ويتم توفير الطاقة اللازمة أثناء تكوين رابطة 3' – 5' phosphodiester للـــــ Polydeoxyribonucleotide من الرابطة عالية الطاقة الموجودة في الـــ ATP حيـــث تفقد كل وحدة بلمرة أحادية monomere المشاركة في تكوين السلسلة الجديدة وحـــدة الفوسفات الطرفية (PPi) ويملي أورنيك الـــ DNA (DNA template) طريقة تتـــابع النيوكليوتيدات في خيط الـــDNA الجديد التي تم تجميعها فـــي إتجـــاه 5' to 3' علـــي طول الأورنيك الذي يكون له إتجاه معاكس .

وتتطلب عملية تضاعف الـــDNA السابق الإشارة إليها توافق عمليـــة تخليـــق خيطين شقيقين واحد في إتجاه 5' to 3' والآخر في إتجاه 3' to 5' ويعتبـــر إنـــزيم البوليميريز الذي إكتشفه Arthur Kornberg ورفاقه عام ١٩٧٥ هـــو المخـــتص فـــي عملية تخليق الخيط في الإتجاه 5' to 3' . غير أنه حتي الآن لم يتم إكتشـــاف الإنـــزيم المسئول عن تخليق الخيط في الإتجاه 3' to 5' .

ويتميز الـــDNA بكونه ثابت ولا يتم تخليقه في الخلايا الغير منقســـمة كمـــا يعتبر عملية تضاعف الـــDNA شديدة الدقة . وبالتـــالي يعتبـــر حـــدوث الطفـــرات الذاتية Spontaneous Mutation نادرا . أما إذا حدثت بنسبة تفوق الندرة الشديدة فـــإن

الجزيئات الشقيقة من الـــDNA تصبح بعد العديد من الأجيال مختلفة تماما عن جزيئـــات الـــDNA الأبوية . أي أنه بمعني آخر سيصبح هناك تشابه قليل بين الآباء والنســـل . وتزداد نسبة حدوث الطفرات بشكل ملحوظ بواسطة بعض العوامـــل مثـــل الإشـــعاع (Ultraviolet and ionizing radiation) وبعـــض الصـــبغات أو العوامـــل الكيميائيـــة الأخري والتي تعمل جميعها علي تغيير تركيـــب الـــــDNA أو تتـــدخل فـــي عمليـــة التضاعف الطبيعي للـــ DNA .

التعبير عن المعلومات الوراثية
Expression of Genetic Information

من المعروف أن المعلومات الوراثة المخزنة في الحمض النـــووي الـــــDNA تكمن في تتابع خطي للقواعد في الجزئ . وحيث أن المعلومات الوراثية فـــي الفـــرد يعبر عنها أساسا في عملية التخليق الحيوي للبروتينات لهذا الفرد . فإنه يكـــون هنـــاك علاقة ما بين تتابع القواعد في جزئ الـــDNA وبين تتابع الأحماض الأمينية في جزيـــئ البروتينات المخلقة. وبمعني آخر يجب أن يكون تتابع القواعد شفرة وراثية Genetic code يمكن ترجمتها في البروتين . وحيث أنه يوجد ٢٠ حمض أميني مختلف فـــي البروتينـــات بينما يوجد أربعة قواعد مختلفة فقط في الـــDNA . لذا فإنه لا يمكـــن أن تتكـــون الشـــفرة الوراثية من قاعدة واحدة لكل حمض أميني أو أن تتكون من قاعدة واحدة مخصصة لكـــل حمض أميني . كما لا يمكن أن تكون العلاقة بين القواعد والأحماض الأمينية ٢ : ١ حيث تكون عدد الشفرات في هذه الحالة ٤^٢ = ١٦ شفرة وهي أقل من عدد الأحماض الأمينيـــة (وهي ٢٠) بأربعة . وتترجم الشفرة الوراثية ـــ في الحقيقة ـــ بطريقة طولية (خطيـــة أو Lineary) في مجاميع مكونة من ثلاثة قواعد حيث تكون كل مجموعة مكونة مـــن ثلاثـــة قواعد شفرة واحدة فعلي سبيل المثال :

- C – T – A -/ - A – C – T - / - A – G – C -

ويسمح حدوث التبادل بين الأربعة قواعد في مجامبع ثلاثـــية إلي إمكـــان تكـــوين ٤^٣ = ٦٤ شفرة مختلفة وبذا يكون لمعظم الأحماض الأمينية أكثر من شفرة واحدة .

ويمكن تشبيه الشفرة الموجودة علي الـ DNA بشريط تسجيل يحتوي علي معلومة مكتوبة بطريقة خطية بلغة مكونة من كلمات كل منها مكونه من ثلاثة أحرف من حروف أبجدية وهي A,C,G,T وتمثل كل كلمة من ثلاثة أحرف شفرة لحمض أميني من العشرين حمض . وبذا فإنه عند فرد الشريط يتم ترجمة المعلومة الوراثية علي هيئة تتابع للأحماض الأمينية .

وعليه تكون المعلومات الوراثية مشفرة encoded علي هيئة تتابع القواعد في الحمض النووي الـ DNA . وتستعمل هذه المعلومة الوراثية في برمجة عملية التخليق الحيوي للبروتين علي مرحلتين : الأولي يتم فيها نسخ صورة طبق الأصل من الـ DNA علي هيئة جزيئ كبير من الحمض النووي الريبوزي الرسول (mRNA) Masenger RNA وينقل الـ (mRNA) المعلومات إلي مراكز تخليق البروتين في الخلية حيث يتم ترجمة المعلومة من التتابع الخطي للشفرات علي الـ (mRNA) إلي تتابع خطي للأحماض الأمينية التي يتم بلمرنها لتكوين البروتين . وعند هذه النقطة فإنه من الملائم تكامل هذه المفاهيم مع عمليات تضاعف الـ DNA علي النحو المبين فيما يلي :

DNA —Transcription→ RNA —Translation→ PROTEIN

Replication

وتشمل هذه المفاهيم المتكاملة تضاعف الـ DNA ثم نسخ الـ RNA الذي يحمل الشفرة الوراثية التي تترجم إلي تخليق بروتين خاص فيه يكون نوع وتتابع الأحماض الأمينية متفق مع تتابع النيوكليوتيدات علي الـ RNA المكونة للشفرة الوراثية . وتمثل هذه المفاهيم العقائد الأساسية الجوهرية للبيولوجيا الحديثة أي الـ ***Central dogma of Modern Biology***

وبذا أصبحت النقاط التالية من الحقائق الواضحة والثابتة :

١) أن الـ DNA جزيئ قادر علي التضاعف الذاتي Self replicating molecule

٢) تكتسب جميع جزيئات الـ RNA الموجودة في الخلية تتابع القواعد من الـ DNA عن طريق نسخها من علي الـ DNA الذي يعمل كأورنيك أو ختم Template .

٣) تكتسب كل جزيئات البروتين تتابع خاص من الأحماض الأمينية متفق مع تتابع الشفرات علي جزيئ الـ RNA .

٤) لا يمكن أن يعمل الـ DNA كأورنيك مباشر للتخليق الحيوي للبروتين .

التخليق الحيوي للحمض النووي الريبوزي
RNA Biothensysis

إن عملية نسخ الـ DNA ـ مثلها مثل عملية التضاعف ـ هي عبارة عن تفاعلات محفزة إنزيميا Enzyme – catalysed reactions حيث يعتبر إنزيم بلمرة الـ RNA أو إنزيم بلمرة نيوكلوتيدات الـ RNA (RNA-Polymerase or RNA nucleotidyl polymeras) من الإنزيمات المعنية بذلك . ويتشابه آلية عمل إنزيم بلمرة الـ RNA مع آلية عمل إنزيم بلمرة الـ DNA . حيث يتطلب وجود أورنيك الـDNA في كلتا الحالتين ووجود أربعة نيوكلوسيدات ثلاثية الفوسفات Nucleoside triphosphate .

وتختلف عملية نسخ Transcription الـ RNA عن عملية تضاعف Replication الـ DNA في :

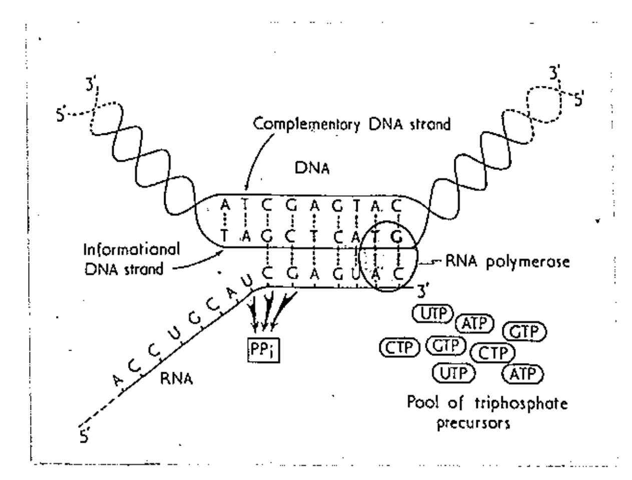
١) إن ثلاثيات الفوسفات Triphosphates هي عبارة عن ريبونيكلوسيدات ثلاثية الفوسفات Ribonucleosides 5' – triphosphates .

٢) يكون ناتج التفاعل علي شكل شريط مفرد من الـ RNA .

٣) يبقي الخيط المزدوج للـ DNA الذي يعمل كأورنيك كما هو دون تغيير .

تتكون الروابط 3',5' phosphodiester وتتفرد البيروفوسفات الغير عضوي أثناء مشاركة وحدات البلمرة المفردة monomer units في تكوين الـ RNA الناتج . ولعل من أبرز سمات عملية النسخ التي تتم بواسطة إنزيم بلمرة الـ RNA هو أن واحد فقط من خيطي الـ DNA (الأورنيك) يتم نسخه حيث يسمي هذا الخيط بخيط المعلومات الوراثية Informational strand . لأن تتابع القواعد فيه هي التي تحدد تتابع النيوكليوتيدات في الـ RNA الذي تم نسخه . ويكون لخيط الـ DNA المكمل للخيط المستخدم كشفرة وراثية وظيفة داعمة حيث يعمل علي تأكيد تضاعف الـ DNA بطريقة صحيحة قبل إنقسام الخلية .

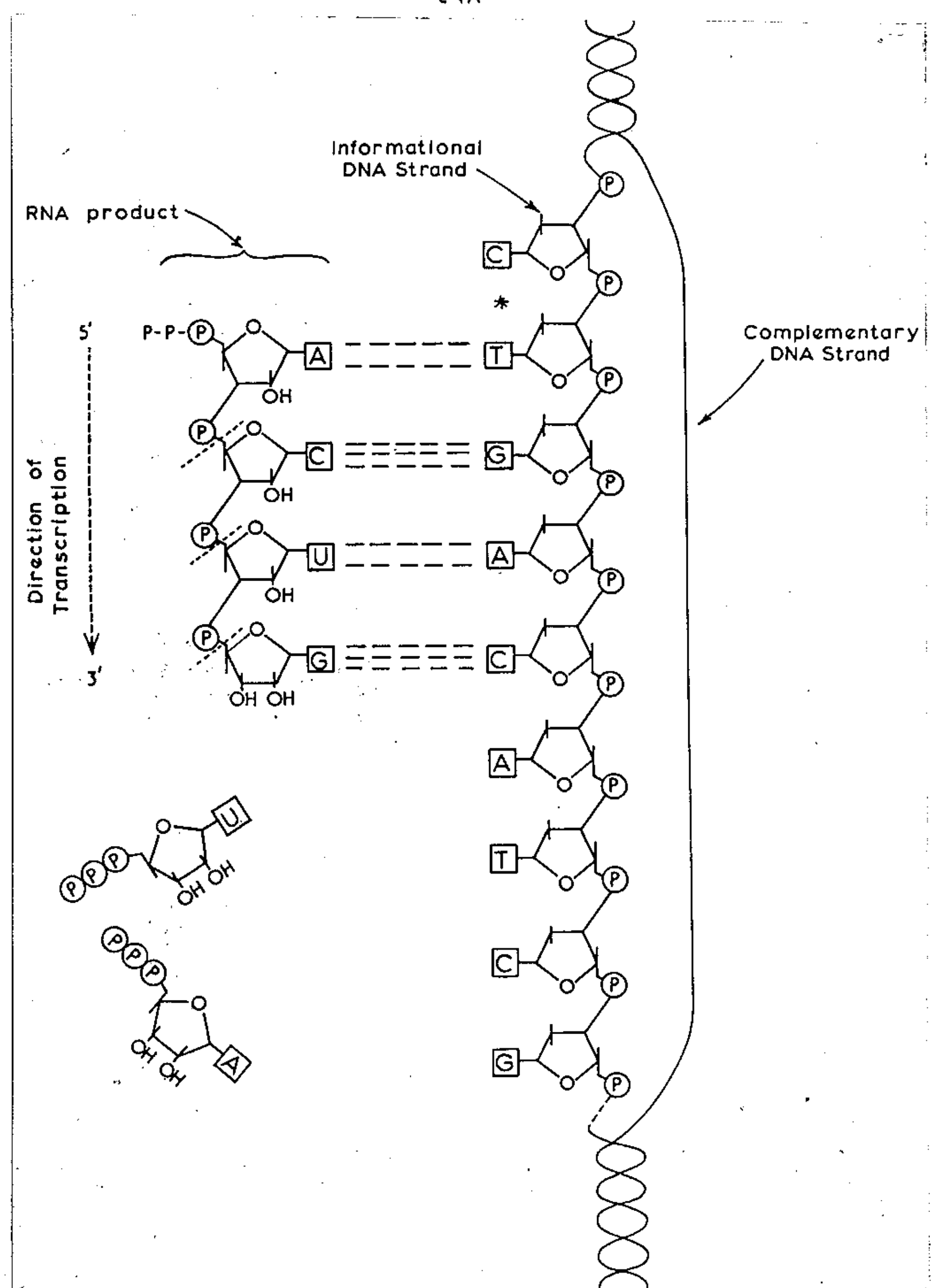
ويمثل الشكل التالي آلية عملية النسخ حيث يوضح إرتباط إنزيم بلمرة الـ RNA بخيط المعلومات الوراثية لقطعة من الـ DNA .



شكل يبين التخليق الحيوي للـــ RNA عن طريق نسخ أورنيك الـــ DNA . يتم أولاً فك التركيـــب المـــزدوج الخيط للـــ DNA عند نقطة حدوث النسخ النشط الذي يتم تحفيزه عن طريق إنزيم RNA Polymerase . ثـــم يحدث إزدواج بين القواعد (A معU وC مع G وG معC و T مع A) الموجودة علي شـــريط الشـــفرة للـــــ DNA وشريط الـــ RNA المتكـــون عـــن طريـــق بلمـــرة الريبونيوكلوســـيدات ٥ ثلاثـــي القوســـفات Ribonucleoside 5' – triphosphate الحادث بواسطة تكوين الـــروابط 3',5' phosphodiester ينقـــدم إنزيم البلمرة تجاه اليمين علي طول الحلزون المزدوج محدثا فتحة جديدة لحدوث النسخ . أما الجزء المفكك مـــن الـــ DNA جهة اليسار فإنه يعود إلي شكله الأصلي من تمام الحلزمة مكونا شكل الحلزون المزدوج . وينفصل الـــ RNA المتكون عن الأورنيك . لاحظ أن تتابع النيوكلوتيدات في الـــ RNA الناتج يكـــون مكمـــلا لتتـــابع النيوكلوتيدات علي شريط الـــ DNA المستعمل كشفرة . ورمزنا للبيروفوسفات الغير عضوي بـــ PP_i .

وكما سبق أن ذكرنا يكون تتابع النيوكلوتيدات علي شريط الـــ RNA المتكـــون متكاملا مع تتابع النيوكلوتيدات علي الـــ DNA الأورنيك (أورنيك المعلومات الوراثية) ويتحقق هذا التكامل لأن العملية تحدث تبعا للقاعدة العامة لتكوين الروابط الإيدروجينية بطريقة عكسية antiparallelism ويحتوي الـــ RNA علي اليوراســـيل (U) فـــي مكـــان الثيامين (T) غير أن كل من تلك القواعد البيريميدينية Pyrimidine bases تكون نفـــس الرابطة الإيدروجينية المكونة مع الأدينين (A) .

ويمثل الشكل التالي تفصيل آلية عملية النسخ حيث يبين هذا الرسم بدء عمليـــة النسخ بواسطة إنزيم البلمرة عند نقطة معينة علي الـــ DNA الأورنيك . وعليه فيكون إتجاه عملية النسخ من الطرف '5 إلي الطرف '3 أي أنه تتكون أولا النهايـــة '5 بينمـــا تتكون الطرف أو النهاية '3 لاحقا (بعد ذلك) .



شكل يبين آلية التخليق الحيوي للـ RNA من الـ DNA الأورنيك . ولأجل التوضيح تم رسم خيط واحد من خيطي الـ DNA عند منطقة النسخ transcription يجب مقارنه هـذا الرسـم بالرسـم السابق . ولقد تم بيان نقطة بدء النسخ بنجمة . لاحظ سير تانخليق الحيوي مـن الإتجـاة ٥' ← ٣' حسب قواعد التكامل وإختلاف الإتجاه .

ويتم نسخ كل صور الــ RNA (mRNA , r RNA , t RNA) من الــ DNA وعلي الرغم من أن معظم RNA الخلية يتكون من RNA الريبوسومي (rRNA) والـــ RNA الناقل (tRNA) إلا أن جزء صغير جدا من الــ DNA فـــي الخليـــة يعمـــل كأورنيك لنسخ صورتي الــ RNA السابقة الذكر . إن الجزء الأكبر مـــن الــــ DNA يعمل كأورنيك عند تخليق الــ RNA الرسول (mRNA) الذي يكون ١% فقـــط مـــن محتوي الخلية من الــ RNA ويمكن شرح هذا التناقض الواضح بالحقيقة التي تقول أن دوة الــ mRNA قصيرة جدا إذا ما قورنت بدورة كل من الــrRNA والــ tRNA أي أن كل منهما يعيش مدة طويلة بعد تكوينهما بينما يستمر الــ mRNA فترة محدودة يتم خلالها تحقيق الغرض من تكوينه ووظيفته كأورنيك عند التخليق الحيوي للبروتينات .

وتكون جزيئات الــ RNA المتكونة من عملية النسخ أصغر من جزيئات الـــ DNA الأورنيك والتي تحمل عادة المعلومات الكافية لتكوين بروتين واحـــد أو عـــدد قليل من البروتينات . ويتطلب هذا النظام بناء إشارات توضح ما إذا كان إنزيم بلمـــرة الــ RNA يجب أن يبدأ عملية النسخ وإلي أي نقطة يجب عليه أن يقف عندها . غيـــر أن طبيعة هذه الإشارات غير معروفة علي وجه الدقة . إلا أن أي جـــزء مـــن الـــ mRNA المنسوخ من الــ DNA مخصص لبرمجة تخليق بروتين معين . فـــإذا كـــان جزيئ الــ mRNA مبرمج لتخليق بروتين واحـــد فإنـــه يســـمي فـــي هـــذه الحالـــة Monocistronic messenger وهو الذي يتم ترجمته من جين واحد one cistron or gen وهو ما يسمي بوحدة شفرة البروتين Protein - coding unit علي الــ DNA الأورنيـــك أما إذا كان جزيئ الــ mRNA مبرمج لتخليق إثنين أو أكثر مـــن البروتينـــات فإنـــه يسمي في هذه الحالة Polycistronic messenger أي أنه تم نسخه من جينـــات عديـــدة متتابعة Condecutive sequence of cistrons or genes علي الــ DNA الأورنيك.

ويمكن تنظيم تخليق إنزيم ما في الخلية علي مستوي عملية النســـخ . وتـــرتبط جزيئات تنظيم تخليق البروتين Protein regulator molecules علي الـــ DNA عنـــد النقطة التي يبدأ عندها النسخ وتتابع الــ DNA الذي يشفر تكوين الإنزيم (الجين الخاص بالإنزيم) . وعلية يوقف المنظم تقدم إنزيم بلمرة الــ RNA علي طول الــ DNA ويمنع تكوين الــ mRNA من الجين وهو ما سيأتي الكلام عنه في حينه (عند شرح آلية التخليق الحيوي للبروتينات) .

وفي خلايا الكائنات الحية الراقية يـرتبط الـــ DNA بالهســتونات Histones وبروتينات أخري علي صورة مركب من بروتين deoxyribonucleoprotein complex يسمي بالكروماتين Chromatin . لذا فإنه من الصعوبة بمكان توضيح كيفيــة حــدوث النسخ عندما يكون الــ DNA الأورنيك علي هذه الصورة من الإرتبــاط بالبروتينــات الهستونية والكروماتين . علي الرغم من أنه ليس كل الــ DNA في الكروماتين قابــل للنسخ . هذا بالإضافة إلي أن أجزاء مختلفة من الــ DNA يتم نســخها فــي خلايــا مختلف الأنسجة لنفس الحيوان . وهذا يعني ضمنا أن أجناس أو أنواع معينة من الــــ mRNA يتم إنتاجها وتكوينها وتذهب لكي تبرمج عمليــة التخليــق الحيــوي للأنــواع المختلفة من البروتينات في مختلف الأنسجة . ويتوافق مع هذا وجود إخــتلاف فــي مجموعات البروتين التي يتم تخليقها بين أنواع خلايا الأنسجة المختلفة . فتنتج خلايــا العضلات مثلا دون غيرها من الخلايا كميــات كبيــرة جــدا مــن الأكتــين Actin والميوسين Myosin بينما تنتج خلايا البنكرياس العديد من الإنزيمات الهضمية (وهي عبارة عن بروتينات) لا يتم تخليقها في خلايا الأنسجة الأخري. ويمكن تعليــل ذلــك بإفتراض إمكانية الكروماتين في إخفاء أو تغطية مناطق معينة من الــ DNA (مناطق مختلفة من الــ DNA في أنسجة مختلفة) وبالتالي تمنع عملية النسخ في تلك المنــاطق إلي الــ mRNA . وطالما أن التخليق الحيوي الخلوي للــ RNA يحدث علــي الــــ DNA الأورنيك فإن العملية توصف علي أنها إعتماد تخليق الــــ RNA علــي الــــ DNA والإنزيم وهو ما يطلق عليه إعتماد الــ DNA علي إنزيم بلمرة الــــ RNA أو DNA dependent RNA polymerase . وتختلف هذه الخطوات عندما يهاجم فيــروس خلية من الخلايا . عندئذ يعمل الــ RNA الفيروسي كــ mRNA لتخليــق البــروتين الخاص بالفيروس . ومن ضمن البروتينات الخاصة بالفيروس التي يتم تخليقهــا هــو إنزيم بلمرة الــ RNA (RNA polymerase) الذي يستعمل RNA الفيروس كأرنيــك في تفاعل التضاعف Replicative reaction الذي يخلق العديد من الصــور المماثلــة للجزئ الأصليParent molecule (وهو الــ RNA الفيروسي) ويكون إعتمــاد تخليــق الـــ RNA علي الـــRNA أو RNA dependent synthesis of RNA . ويسمي إنــزيم البلمرة الذي يقوم الفيروس بتنبيهه RNA dependent RNA polymerase .

إنزيمات التحليل المائي للنيوكليوتيدات
Nuclease Enzymes

تقوم هذه الإنزيمات بتحفير تفاعلات التحليل المائي للروابط بين النيوكليوتيدات . وبعض هذه الإنزيمات متخصص في الحمض النووي الـDNA بينما يتخصص البعض الآخر في الحمض النووي الـRNA . ولبعض هذه الإنزيمات القدرة علي التحليل المائي للروابط الهيدروجينية بين نيوكلوتيدات كلا الحمضين النووين وتسمي إنزيمات النيوكليز Nuclease المتخصصة في الحمض النووي الـDNA بإسم Decoxynucleases . بينما تسمي إنزيمات النيوكليز Nuclease المتخصصة في الحمض النووي الـRNA بإسم Ribonucleases .

وتحلل بعض إنزيمات الـ nucleases الروابط بين النيوكلوتيدات الواقعة عند نهاية الحمض النووي وبالتالي تفكك النيوكلوتيدات الأحادية الواحدة تلو الأخري الواقعة عند النهاية . وتسمي هذه الإنزيمات بإنزيمات النيوكليز الخارجية Exonucleases . وبعض هذه الإنزيمات تهاجم الروابط بين النيوكليوتيدات بالترتيب بدءا من النهاية (5') للحمض النووي والبعض الآخر تهاجم الروابط بين النيوكليوتيدات بالترتيب بدءا من النهاية (3') للحمض النووي . وعلي النقيض تحلل بعض الإنزيمات الأخري الروابط الواقعة بين النيزكلوتيدات الواقعة عند نقاط علي طول سلسلة الحمض النووي وتسمي هذه الإنزيمات بإنزيمات النيوكليز الداخلية Endonucleases .

وتحلل إنزيمات الريبونيوكليز Ribonucleases المعروفة والمستخلصة من بنكرياس الأبقار (pancreatic RNase) الروابط بين نيوكلوتيدات سلسلة الـ RNA لتعطي نواتج أحادية أو قليلة النيوكلوتيدات (Mono or Oligonucleotides) ذات مجموعات فوسفور علي الذرة رقم '٣ (3' – phosphoryl groups). ويكمن تخصص هذا الإنزيم في أن الروابط بين نيوكلوتيدات البيورين تكون غير قابلة للتحلل بواسطة هذا الإنزيم بينما تكون الروابط بين نيوكلوتيدات البريميدين المجاورة قابلة للتحلل المائي . وتكون الروابط بين نيوكلوتيدات البيورين Pu المجاورة لنيوكلوتيدات البريميدين Py قابلة للتحلل فقط إذا كان التتابع في سلسلة الـ RNA هو 5'-Py-Pu-3' وليس 5'-Pu-Py-3' .

وقد تحلل إنزيمات الـــ Endonucleases الروابط بين النيوكلوتيدات الداخلية في الأحماض النووية لإنتاج Oligonucleotides تحمـــل مجموعـــة فوســـفور علـــي ذرة الكربون عند النهاية رقم ٣ (3'-phosphoryl terminal group) أو مجموعـــة فوســـفور علي ذرة الكربون عند النهاية رقم ٥ (5'-phosphoryl terminal group) فيعمـــل إنـــزيم الـــ DNA –endonuclease المستخرج من بنكرياس الأبقار (pancreatic DNase) مـــثلا علي درجة pH تتراوح بين ٧ و ٨ وتستطيع تحليـــل الـــروابط الإيدروجينيـــة بـــين النيوكلوتيدات في الحمض النووي الـــ DNA المزدوج الحلزون (في الإنشقاق في السلسلة المفرد Single - chain scission) ليعطي نيوكلوتيدات من نـــوع الـــ Oligodeoxyribonucleotides تنتهي Terminated بـــ 5'-phosphoryl and 3'-hydroxyl groups . ويســـمي هـــذا الإنزيم deoxyribonuclease I ومن ناحية أخري فلإنزيم الـــ DNA –endonuclease المستخرج من طحال الأبقار درجة pH مثلي تبلغ ٤,٥ ويقوم بتحليل كـــلا السلســـلتين المنشقة في حلزون الـــ DNA عند نفس النقطـــة (Double chain scission) ليعطـــي نيوكلوتيدات من نوع الـــ Oligodeoxyribonucleotides تنتهي Terminated بـــ 3'-phosphoryl and 5'-hydroxyl groups ويسمي هذا الإنزيم deoxyribonuclease II.

وقد تحلل إنزيمات الـــ Exonucleases الروابط الإيدروجينية الموجـــودة بـــين النيوكلوتيدات الطرفية في الأحماض النووية لإنتاج نيوكلوسيد أحادي الفوسفات علي الـــذرة ٣ Nucleoside 3'-monophosphate أو علي الـــذرة رقـــم ٥ Nucleoside 5'-monophosphate .

ومن ضمن إنزيمات التحليل المائي الخارجية الـــ Exonucleases :

١) DNA – exonucleases (a) المستخلص من طحال الأبقار الذي يبدأ تـــأثيره عنـــد النهاية 5' لسلاسل الـــ DNA وينتج Deoxyribonuckeoside 3' – monophosphate تباعا .

٢) DNA – exonucleases (b) المستخلص من سم الثعبان الذي يبـــدأ تـــأثيره عنـــد النهاية 3' لسلاسل الـــ DNA وينتج Deoxyribonuckeoside 5' – monophosphate تباعا .

ويشار إلي كلا الإنزيمين كإنزيمـــات Phosphodiestrases . ويبـــدي بعـــض إنزيمات الـــ deoxyribonuclease أفضلية لـــ / أو في بعض الأحيان تخصص مطلـــق للـــ DNAمزدوج الحلزون بينما يبدي البعض منها تخصص عكسي لذلك حيث يفضل

التأثير علي السلسلة المفـــردة للــــ DNA أو علـــي الــــ DNA المتغيـــر طبيعتـــه denaturated كمادة للتأثير عليها substrate .

ويمكن إختصار كل ما تقـــدم فـــي أن إنزيمـــات التحليـــل المـــائي لـــروابط النيوكلوتيدات Nucleases قد تبدي تخصصا في فعلها أو في تأثيرها من ناحية أو أكثر كما يأتي :

١) إما أن تكون مادة التأثير هي إما الحمض النووي الـ DNA أو الحمض النووي الــRNA

٢) قد يكون التأثير علي إما النيوكلوتيدات الداخليـــة أو النيوكلوتيـــدات الخارجيـــة أي exo-or endo-nucleolytic action .

٣) إما أن يكون مجاميع الفوسفوريل الطرفية الناتجة إما ،لي الذرة ٣ أو الـــذرة ٥ أي 3' or 5' phosphoryl terminal groups produced .

٤) إما أن يكون التأثير علي الأحماض النووية وحيدة الخيط و / أو الأحماض النووية المزدوجة الخيط single – stranded and / or double-helical condition of the substrate .

وتشترك إنزيمات الــ nucleases في العديد من التفاعلات الهامة علـــي الــــ DNA حيث تلزم هذه الإنزيمات في حالة إصلاح أي تلف فيه أو في إعادة التكوينـــات الوراثية Genetic recombination إلي ما كانت عليها . حيث يتبادل أجزاء مـــن الـــــ DNA المزدوج بين الكروموزومات المتشابهة . وفي عمليات التضاعف المعقدة للـــــ DNA. وتقوم إنزيمات التحليل المائي الداخلي أو الخارجي منخفضة التخصص علـــي تحفيز عملية التحليل المائي للأحماض النووية إلي نيوكلوتيدات في الخلايا (تحليل الــ mRNA مثلا) وفي عمليات تحليل الخلايا الميتة . وتحتوي المواد الغذائيـــة المتكونـــة من مادة خلوية أيضا علي أحماض نووية يمكن تحليلها أو هدمها بواسطة إنزيمات الــ nucleases في الإثني عشر .

إصلاح الحمض النووي الديزوكسي ريبوزي التالف
Repair of Damaged DNA

يمكن إصلاح خيط الـ DNA المفرد الناتج عن إنفصال خيطي الـــ DNA مــزدوج الحلزون والذي يحتوي علي مجموعة إيدروكسيل عند النهايـــة ٣ 3' hydroxyl group ومجموعة فوسفات عند النهاية ٥ 5' phosphate group (مثل الخيط المتكون بواسطة إنزيمات الـــ DNase البنكرياسية) يمكن إصلاحها كما هو موضـــح بالشـــكل التـــالي الذي يبين طبيعة فعل هذا الإنزيم :

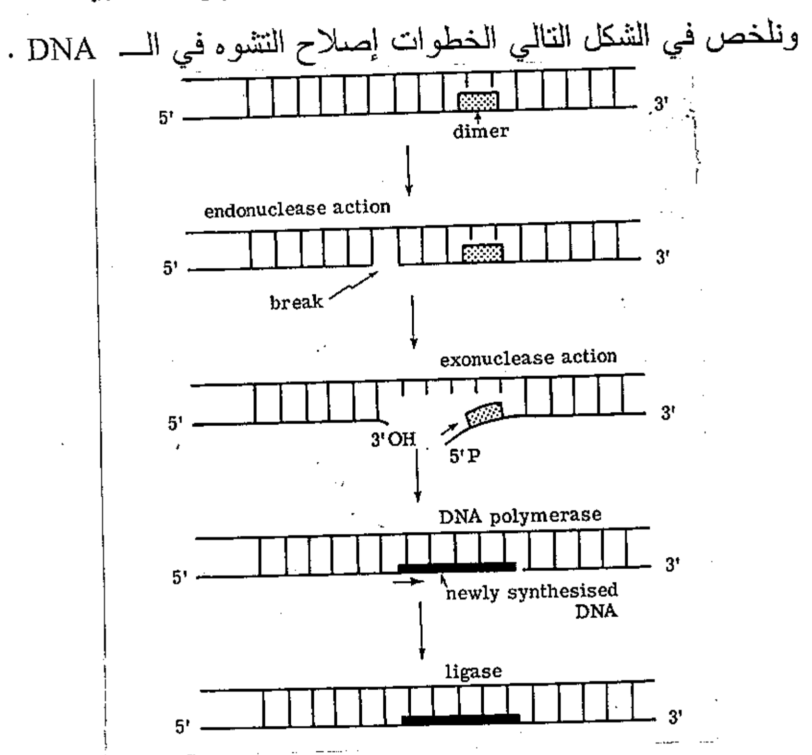
ويحدث مثل هذا القطع في الـــ DNA في الخلايا الحية بواسطة التعـــرض لأشـــعة X ويتم إصلاح العديد منها بواسطة إنزيمات الوصـــل Polynucleotide ligase ويـــؤدي التعرض للأشعة الفوق بنفسجية إلي إزدواج أو إرتباط ٢ جزئ من الثيمين المتتـــابعين وهو ما يسمي Thymine dimmers ويؤدي إمتصـــاص الطاقـــة إشـــعاع قـــوة ٢٦٠ نانوميتر إلي حدوث إرتباط بين وحدتين من الثيمين المتجاورة برابطة ٥، ٦ وهو مـــا يسمي 5,6 double bonds وهو ما يمثله الشكل التالي :

شكل يبين تكوين الــ Thymine dimmer نتيجة للتعرض للأشعة الفوق بنفسجية . وفيه ترتبط قاعدتين ثيمين مختزلة (علي اليسار) بطريقة مبينة (علي اليمين)

ويشوه تكوين الرابطة بين الثيمين Thymine dimmers الشـــكل العـــادي للــــ DNA المزدوج الحلزون مما يؤدي إلي منع حدوث التضاعف . ويعتبر هذا التفاعل إنزيمـــي

عكسي في وجود الضوء ولكن يمكن إزالته في الظلام عن طريق سلسلة من التفاعلات المعقدة . وفيها يستطيع إنزيم الـ endonuclease تمييز التشوه الحادث في الحلزون المزدوج فيحدث إنفلاق Scossion مكونا خيط مفرد (3' – hydroxyle, 5'- phosphate) علي ناحية الثيمين المزدوج Thymine dimmer . يقوم أحد إنزيمات الـ exonuclease الذي يعمل من الطرف 5' إلي الطرف 3' في الجزء المنفلق من الخيط علي إزالة الثيمين المزدوج ويتبع ذلك قيام إنزيم بلمرة الـ DNA (DNA polymerase) بإضافة نيوكلوتيدات مطابقة للتتابع الأصلي للنيوكلوتيدات علي الخيط مستخدما نيوكلوسيدات deoxyribonucleoside triphosphate (dATP, dCTP, dGTP , dTTP) بداية من عند مجموعة الإيدروكسيل علي الذرة رقم ٣ الحرة 3'-hydroxyl free للإنفلاق الأصلي original scission للحلزون المزدوج للـ DNA كأورنيك . ومن المحتمل أن يقوم إنزيم الـ Polynucleatide ligase بوصل الفجوة الناتجة من التأثير الموصل joint action لإنزيم oxonuclease وإنزيم DNA – polymerase وبذا يصبح الـ DNA الناتج نفس التركيب قبل حدوث التعرض للأشعة فوق البنفسجية .

ونلخص في الشكل التالي الخطوات إصلاح التشوه في الـ DNA .



وفيه يقطع الـ endonucleas الخيط الحادث فيه التشوه من جهة '5 من حدوث إرتباط قاعدتي الثيمين thymine dimme . بعد ذلك يقوم إنـزيم الـ exonuclease بإزالة الجزء المتأثر من الخيط بما فيه الجزء الذي حدث فيه إرتباط قاعدتي الثيمين تاركا فجوة يتم ملؤها بواسطة إنزيم البلمرة polymerase . ويؤدي الإرتباط النهائي بين الجزء الجديد الذي تم تكوينه من الـDNA إلي ملء الفجوة مؤديا إلي تكوين خيط الـ DNA الجديد مماثلا في تركيبه للخيط الأصلي وذلك بمساعدة إنزيم الربط Ligase .

ويمكن إعتبار عملية الإصلاح علي أنها عملية مراقبة مستمرة للـ DNA عن طريقها يمكن إصلاح عدم الإنتظام irregularities في الحلزون المزدوج .

التحورات الإنزيمية في الأحماض النووية
Enzymatic Modification of nucleic acids

يمكن لبعض الإنزيمات أن تحدث تغير في الأحماض النووية علي مستوي عديد النيوكلوتيد . وعليه فإنه بعد إنتهاء تخليق الأحماض النووية قد تحدث ميثلة Methylation (أي إبدال ذرة الإيدروجين بمجموعة ميثيل) إو إضافة سكر Glycosylation أو فسفرة phosphorylationأو تأسيل أو حمضلة (إضافة مجموعة أسيل Acylation) أو كبرته thiolation وغيرها من التغيرات التي قد تحدث علي جزئ الـ DNA بعد تكوينه . وتعتبر عملية الميثلة من أكثر التفاعلات حدوثا من الناحية الكمية مما يعطيها أهمية خاصة . وتتأثر عملية ميثلة الـ DNA والـ RNA بإنزيم الـ methyltransferase الذي يميز نيوكلوتيدات ribo – or deoxyribo type للحمض النووي كما يميز أيضا نيوكلوتيدات معينة عند نقطة معينة داخل سلسلة الحمض النووي . وتحدث الميثلة لعدد قليل من القواعد ويمكن تمثيل التفاعل بصفة عامة كالآتي :

Nucleic acid + S-adenosylmethionine → CH_3-nucleic acid +S-adenosylhomocysteine

وعادة ما تحدث عملية الميثلة علي مجاميع الأمين amino groups الموجودة في الأدينين والسيتوزين حيث ينتج عن ذلك 6-methylaminopurine و 5-methylcytosine علي التوالي . ويتميز الـ DNA بعدد محدود من القواعد الذي يحدث لها ميثلة .

ويحتوي الـ tRNA علي عدد من القواعد المميثلة methylated كمـا تحتـوي علـي مجموعات الميثيل عند الوضع 2'-hydroxyl لشق الريبوز عند مواضـع معينـة مـن سلسلة عديد النيوكلونيدات .

الأيض الهدمي للنيوكليوتيدات
Catabolism of nucleotides

إنزيمات النيوكليوسيديز Nucleosidases وإنزيمات النيوكليوتيديز Nucleotidases :

تتميز بعض هذه الإنزيمات بدرجة منخفضة من التخصص حيث تكون قـادرة علي تحليل hydrolyse كـل مـن 3' – monophosphates و 5' – monophosphates بينما يظهر البعض الآخر درجة أعلي من التخصص حيث تحلـل إمـا 3' – monophosphates أو 5' – monophosphates . وتعرف إنزيمات النيوكليوتيديز Nucleotidases بأنهـا تلـك الإنزيمات التي تقوم بالتحليل المائي لفوسفات نيوكلوتيدة معينة . ويكون التـأثير العـام لتلك الإنزيمات علي تكوين سكر البنتوز وقواعد البيورين أو البيريميدين .

الأيض الهدمي لقواعد اللبريميدين Cataolism of pyrimidines :

يتم هدم قواعد البيريميدين في أنسجة الثـدييات بـإختزال اليوراسـيل Uracil والثيمين Thymine إلي مركبات ثنائي هيدرويوراسيل Dihydrouracil وثنـائي هيـدرو الثيمين Dihydrothymine كخطوة تمهيدية . ثم فتح الحلقة لإنتاج حمـض اليوريـدو المقابـل appropriate ureido-acid وهي β-ureido propionic acid و β-ureido isoputeric acid علي الترتيب . وبإزالة الأمونيا وثاني أكسيد الكربون من تلك الأحماض يتكون حمض β-alanine أو مشتقاته المميثلة Methylated derivatives مثـل البيتـا أمينـو حمـض الأيزوبيوتيريك β-aminoisobutyric acid وهو ما توضحة التفاعلات الآتية :

uracil → dihydro uracil → β-ureido propionic acid → β-alanine ($NH_2CH_2CH_2COOH$)

thymine → dihydro thymine → β-ureido *iso*butyric acid → β-amino *iso*butyric acid ($NH_2CH_2CH(CH_3)COOH$)

الأيض الهدمي لقواعد البيورين Cataolism of purines :

تتكون قواعد البيورين من تحلل الأحماض النووية الــ DNA والــ RNA ثــم تنتقل هذه القواعد عن طريق الدم إلي الكبد حيث يتم هدمها من خــلال سلســلة مــن التفاعلات المعروفة والمؤدية إلي تكوين حمض اليوريك Uric acid وهو ما توضــحة التفاعلات فيما يلي :

شكل توضح تفاعلات هدم قواعد البيورين

وتتلخص خطوات هدم قواعد البيورين كما يتضح من الشكل في نزع مجموعة الأمين من الأدينين deamination of adenine بواسطة إنزيم الأدينيز Adenase ليتكون مركب الهيبوزانثين Hypoxanthine الذي يتأكسد إلي مركب الزانثين xanthine بواسطة إنــزيم الــ Xanthine oxidase بينما يتم نزع مجموعة الأمين من الجوانين deamination of guanine

بواسطة إنزيم الجوانيز Guanase ليتكون مركب الزانثين xanthine . بعد ذلك يتأكسد الزانثين بواسطة إنزيم الـ Xanthine oxidase في الكبد إلي حمض البوليك الذي ينتقل إلي الكلي ليتم إفرازه في البول .

ويتم إفراز كمية كبيرة من حمض البوليك في الطيور والزواحف ولكن هذا الحمض ليس هو الناتج النهائي لهدم البيورينات فحسب ولكنه هو الناتج النهائي لهدم البروتينات أيضا . حيث تخرج تلك الحيوانات حمض البوليك بدلا من إخراج اليوريا علي صورة عجينة نصف جامدة وبالتالي يمكن لها الإحتفاظ بالماء عن طريق تجنب ضرورة إفراز البول في صورة محلول مائي مخفف .

ويحتوي دم الإنسان علي ٣ : ٦ ملليجم حمض بوليك / ١٠٠ ملليلتر . وتميل هذه القيمة إلي الإرتفاع عند تلف الخلايا وإنفراد البروتين النووي Nucleoprotein منها . وعليه فيعزي إرتفاع مستوي حمض البوليك إلي بعض الحالات مثل سرطان الدم Leukaemia والزيادة المفرطة لكرات الدم الحمراء Polycythaemia والإلتهاب الرئوي Pneumonia وذلك خلال عمليات التشخيص . وبسبب ضعف إفراز حمض البوليك مثل باقي المركبات النيتروجينية الأخري يصعب إفرازه ويحتفظ به في الدم . وقد ترتفع قيم حمض البوليك في الدم عند الإصابة الحادة بداء المفاصل أو داء الملوك (مرض النقرص) . ويحدث ترسيب لأملاح حمض البوليك في الأنسجة نتيجة لهذا المرض مما يؤدي إلي حدوث إنتفاخات جيرية (أو رواسب طباشيرية Tophi) . غير أنه غير معروف حتي الآن وبطريقة واضحة لماذا تتكون تلك الكميات الكبيرة من حمض البوليك في الأشخاص المصابين بهذا المرض . فقد تكون نتيجة لوجود عيوب في التنظيم الإغتذائي العكسي Feed back control في الإنزيم الذي يكون مركب الـ 5'-phosphoribosylamine (PRA) الذي يعتبر المركب الطليعي لتكوين نيوكليوتيدات البيورين . ويوجد هذا المرض بصفة رئيسية في الذكور ويبدو أنه مرض وراثي . ويمكن السيطرة علي النقرص بطريقة فعالة بواسطة مادة الـ Allopurinol التي تثبط إنزيم الزانثين أكسيديز Xanthine oxidase وبالتالي تمنع تكوين حمض البوليك . ويتم إفراز المركب النهائي لهدم البيورين في بول الأشخاص المصابين بالنقرص والمعالجين بمادة الـ Allopurinol علي صورة مركبات الـ Xanthine and hypoxanthine .

ولمعظم الثدييات بالإضافة إلي الإنسان والرئيسيات Primates الأخري القـدرة علي أكسدة حمض البوليك بواسطة فعل إنزيم اليوريكيز Uricase وتكوين مركب الـــ Allantione . ويكون من نتيجة التحليل المائي للـ Allantione بواسـطة إنـزيم الــ Allantionase تكوين حمض الألنتويك Allantioc acid وهو المركـب النهـائي لهـدم البيورين في بعض الأسماك . ويتم تحليل حمض الألنتويك Allantioc acid فـي كثيـر من الأسماك والبرمائيات Glyoxylic ويوريا . ولا يستمر هدم البيورين لأكثر من هـذا في بعض الحيوانات . ولبض الحيوانات البحرية الفقارية القدرة علي تحليل اليوريا إلي أمونيا وثاني أكسيد الكربون ويتم إخراج نيتروجين البيورين الأصلي علـي صـورة أمونيا . ونبين فيما يلي العلاقة بين الـ Allantione وباقي النواتج التمثيلية الأخري :

Allantoin

Allantoic acid

Urea

Glyoxylic acid

التخليق الحيوي للبروتينات
Protein Biosynthesis

الشفرة الوراثية The Genetic Code:

تقع الشفرة الوراثية في تتابع خطي للنيكليوتيدات علي Linear sequence الـ DNA ويتم نسخها وترجمتها من الـ DNA علي الـ mRNA قبل تخليق البروتين. وتتكون الشفرة الوراثية كما سبق أن ذكرنا من ثلاثة حروف تكون في مجملها كلمات الشفرة التي تكتب من أربعة حروف أبجدية هي A,C,G and U وعليه يوجد ٦٤ (أي ٤^٣) كلمات شفرة ممكنة أو ٦٤ شفرة منها ٦١ شفرة تختص بالأحماض الأمينية كما هو موضح في الجدول المقابل :

5'-OH terminal base	Middle base				3'-OH terminal base
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	CTS	CTS	A
	Leu	Ser	CTS	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

CTS = Chain termination signal.

وعلي إمتداد الحمض النووي الريبوزي الرسول (الـ mRNA) تتكون المجاميع المكون كل منها من ثلاثة نيوكليوتيدات تتتابع الشفرات علي الـ mRNA مثل :

- CAC / CUG / AAG / UCA / GUU / GAU / GAA -

وبمساعدة تخصيصات الشفرة الموجودة في الجدول السابق يمكن ترجمة القطعة من الـ mRNA المشار إليها عاليه إلي التتابع الآتي من الأحماض الأمينية الآتية :

- His – Leu – Lys – Ser – Val – Asp – Glu -

ولا يمكن تمييز تتابع الشفرات مباشرة عن طريق الأحماض الأمينية المقابلة . إلا أن إزدواج القواعد يسمح بوجود إرتباط معين بين شريطين متكاملين من النيوكليوتيدات ويتم عن طريق هذا التكامل وبطريقة غير مباشرة تخصيص الأحماض الأمينية عن طريق الشفرات الصحيحة علي الـ mRNA . ويتم تحقيق عملية التخصيص هذه من خلال وساطة جزيئات الحمض النووي الريبوزي الناقل الـ tRNA .

الحمض النووي الريبوزي الناقل Transfer RNA (tRNA) :

يحتوي تتابع نيوكليوتيدات كل جزئ tRNA علي جزء ممتد مكـون مـن ثلاثـة نيوكليوتيـدات تسـمي بمضـاد أو مقابـل الشـفرة anti – codon مكملـة أو متممة Complementary لثلاثة نيوكليوتيدات خاصة بشفرة حمض أميني معـين . ويمكـن لكل حمض أميني من أن يرتبط بجزئ الـ tRNA معين يحتـوي علـي مقابـل الشـفرة الخاص به .

ويجب تنشيط الأحماض الأمينية قبل إمكانية إرتباطها بجزيئات الـ tRNA مـن خلال مجموعات الكاربوكسيل الخاصة بها . ويتم تحفيز عملية التنشيط بواسطة إنزيمـات الـ Aminoacyl – tRNA synthesase . وهي الإنزيمات التي تقوم بتحميل الحمض الأمينـي علي الـ tRNA الخاص به.ويوجد علي الأقل واحد من هذه الإنزيمات لتنشيط كل حمض أميني وتبدأ الخطوة الأولي بتكوين رابطة أسـيل عاليـة الطاقـة High – energy acyl bond بـين مجموعة الكربوكسيل للحمض الأميني ومجموعة ألفا فوسفات α- phosphate في مركـب الـ ATP مع إزالة مجموعات بيتا وجاما فوسـفات β and γ - phosphate كفوسـفات غير عضوية (pyrophosphate) . وتنشأ الطاقة اللازمة للتفاعل من الطاقة العالية لرابطـة High - energy pyrophosphate bond الموجودة علي الـ ATP . ويتم إمساك (إرتبـاط) المركب المكون من الـ AMP والحمض الأميني Amino – acyl – AMP كمركب معقد علي سـطح إنزيم تحميل الحمض الأميني علي الـ tRNA الخاص به Aminoacyl – tRNA synthesase

وفي الخطوة الثانية ينتقل الحمض الأميني المنشط تجاه الـ tRNA الخاص به حيث يرتبـط الحمـض الأميني المنشط بالـ tRNA برابطة إسـتر عاليـة الطاقـة High – energy ester bond تتكون بين مجموعة الكاربوكسـيل للحمـض الأمينـي ومجموعة الإيدروكسيل الموجودة علي ذرة الكربون رقم ٣ ' الموجـودة علـي سـكر الريبوز المرتبط بأدينوزين الـ tRNA . وبذا يصبح الـ tRNA محمل أو مشـحون بالحمض الأميني . وبذا يسمح له بنقل الحمض الأميني داخل ماكينة تخليق البـروتين Protein – synthesizing machinery .

ويجب أن يكون لإنزيم الـ Aminoacyl – tRNA synthesase مكانين للإرتبـاط two binding sites يميز المكان الأول الحمض الأميني المعين . بينما يختار المكـان

الثاني جزئ الـــ tRNA الخاص الذي سيرتبط بالحمض الأميني إرتباطا تساهميا Covalent . وبمعني آخر فإن هذا الإنزيم عبارة عن إنزيم عالي التخصص قادر علي إختيار حمض أميني واحد (واحد من عشرين حمض هي مجموع الأحماض الأمينية الموجودة في الطبيعة) وفي نفس الوقت قادر علي إختيار الـــ tRNA الخاص بهذا الحمض الأميني دون غيره . وبهذه الطريقة يصبح العديد من جزيئات الـــ tRNA محملة أو مشحونة بأحماضها الأمينية . ويكون هذا النظام معد لإمداد الأحماض الأمينية لآلة تخليق البروتين في الخلية .

وبالمثل يكون لكل جزئ tRNA مكانين للإختيار في تركيبه الأول يميز الإنزيم الخاص من بين إنزيمات الـــ Aminoacyl – tRNA synthesase وبذلك يتأكد من أن الـــ tRNA المعني سيصبح محملا بالحمض الأميني المطلوب . أما المكان الثاني وهو مكان وجود مضاد الشفرة (Anti-codon) فيستطيع تمييز الشفرة علي جزئ الـــ tRNA عن طريق إزدواج القاعدة بطريقة غير متوازية . وبالتالي يتم التأكد من أن الحمض الأميني المطلوب يكون جاهزا في نفس اللحظة التي عندها تتكون سلسلة عديد الببتيد أثناء تخليق البروتين . ومن ناحية أخري فإن جزيئات الـــ tRNA المحمل كل منها بالحمض الأميني الخاص بها يعمل كموفق Adaptors علي تجميع الأحماض الأمينية من التتابع الصحيح علي طول جزيئات الـــ mRNA من خلال وساطة جزيئات الـــ tRNA المتكونة نتيجة ترجمة تتابع النيوكليوتيدات إلي تتابع الأحماض الأمينية في جزئ البروتين المتكون . وتصور التفاعلات التالية طريقة تنشيط الحمض الأميني لتجهيزه لعملية التخليق الحيوي للبروتينات :

وتمثل الخطوة الأولي (a) قيام إنزيم الـــ Aminoacyl – tRNA synthesase (E_1) بتحفيز تكوين رابطة أمينوأسيل عالية الطاقة High – energy aminoacyl bond بين مجموعة ألفا فوسفات الموجودة علي مركب الطاقة ATP ومجموعة الكربوكسيل للحمض الأميني مع أنفراد البيروفوسفات نتيجة لذلك . ويبقي مركب الأمينوأسيل aminoacyl مرتبطا علي سطح إنزيم الـــ synthesase عند هذه المرحلة .

وفي الخطوة الثانية (b) ينتخب مركب الأمينوأسيل aminoacyl جزئ الـــ $tRNA_1$ الخاص به وينتقل الحمض الأميني المنشط إلي مجموعة الإيدروكسيل علي ذرة الكربون رقم ٣ ' الواقعة علي نهاية جزء الأدينين للـــ tRNA . وتكون رابطة الإستر المتكونة ذات طاقة عالية . ينفرد

عندئذ الـ AMP والإنزيم الحر من التفاعـل . لاحـظ أن إنــزيم الــــ Aminoacyl – tRNA synthesase يحفز كلا التفاعلين : بدء تكوين مركــب الــــ Aminoacyl – AMP complex (a) وبعد ذلك نقل الحمض الأميني المنشط إلي الـــ tRNA (b) . لاحظ أن كل هذه العملية تمتــاز بكونها عالية التخصص من التنشيط بواسطة إنزيم الـــ Aminoacyl – tRNA synthesase E_1 إلي إختيار مركب الـــ – Aminoacyl للـــ tRNA الخاص به الذي يختار الـــ $tRNA_1$ فقط . وتأتي الطاقة اللازمة لعملية التنشيط من الـــ ATPالموجود في بداية التفاعل (a) .

(a) $R_1-CH(NH_2)-COOH + HO-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(OH)-O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(OH)-O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(OH)-O-adenosine + E_1$

$\longrightarrow R_1-CH(NH_2)-CO-O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(OH)-O-adenosine-E_1 + pyrophosphate$

(b) $tRNA_1-O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(OH)-O-CH_2$-(adenosine ribose, HO OH) $+ R_1-CH(NH_2)-CO-O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(OH)-O-adenosine-E_1$

tRNA molecule with terminal adenosine residue.

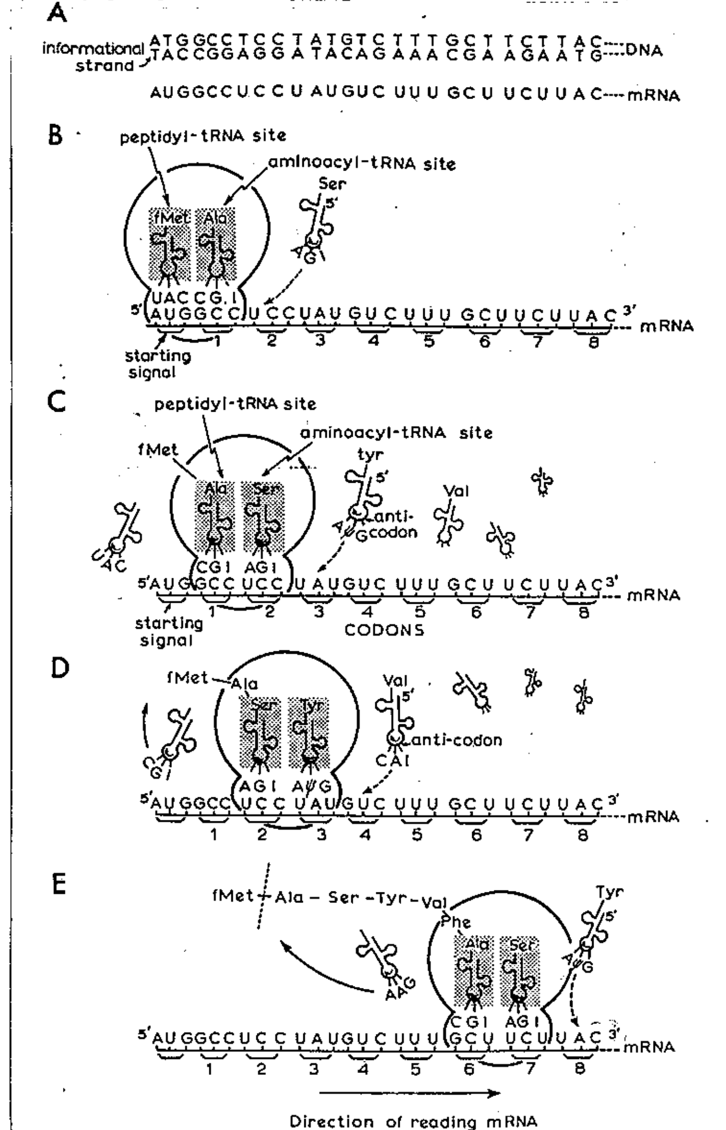
$\longrightarrow tRNA_1-O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(OH)-O-CH_2$-(adenosine ribose, O–CO–$CH(NH_2)-R_1$, OH) $+ HO-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(OH)-O-adenosine + E_1$

tRNA molecule charged with amino acid.

الريبوسومات : Ribosomes

يحتوي الريبوسومات علي وحدتين Subunits كل منهما مكون من معقد من الـــ RNA وبروتين وإحدي هاتين الوحدتين ذات حجم يقرب من ضعف حجم الوحدة الأخري . يرتبط الــــmRNA بموقع علي الوحدة الصغيرة . يرتبط بعد ذلك المركب مـــن الــــ mRNA المــرتبط بالوحـــدة الصغيرة بالوحدة الكبيرة . أي أن الريبوسوم يركب علي الـــ mRNA ويتاح للريبوسوم شفرتين (٦نيوكليوتيدات) في أي وقت . ولوحدة الريبوسوم مكانين يحدث فيهما الإرتباط بجزيئات الـــ tRNA . يعرف الأول بمكان حدوث الإرتباط بالـــ tRNA المحمل بالحمض الأميني - Amino acyl – tRNA site الذي يقبل جزئ الـــ tRNA المحمل بالحمض الأميني المقابل للشفرة التاليـــة

علي الـــ mRNA و يعرف الثاني بكونه مكان إرتباط جزئ الـــ tRNA الحامل لسلسلة عديد الببتيـــد النامية peptidyl – tRNA site. ويبين الشكل السابق طريقة التخليق الحيوي لعديد الببتيد الموجه



١) الشكل (A) قطعة من جزئ الـــ mRNA الذي تم نسخه من قطعة من الـــ DNA.

٢) الشكل (B) تصبح إشارة البداية Starting signal وهي (AUG) الموجودة علي الـــ mRNA مرتبطة بالحمض النووي الريبوزي الناقل للمثيونين – Formylmethionyl – tRNA (fMet – tRNA) علي المكان علي الريبوسوم المخصص للـــ peptidyl – tRNA بينما يكون المكان علي الريبوسوم المخصص للـــ aminoacyl-tRNA قد شغل بالحمض النووي الريبـــوزي الناقل لحمض الألانين ala – tRNA وهو الحمض المقابل للشفرة رقم (١) وهي (GCC) .

٣) الشكل (C) يتحرك الريبوسوم خطوة واحدة جهة اليمين وتصبح الشفرة رقم (١) حاملة للـ tRNA الذي يحمل ثنائي الببتيد fmet - Ala بينما يصبح مكان الـ aminoacyl-tRNA محملا بالحمض النووي الريبوزي المختص بنقل الحمض الأميني السيرين Ser – tRNA ومرتبطا بالشفرة رقم (٢) وهي (GCC) .

٤) الشكل (D) و (E) تتقدم عملية التكوين خطوات ويصبح مكان الـ peptidyl – tRNA مشغولا بالـ tRNA الذي يحمل الببتيد fMet - Ala – Ser –Tyr –Val –Phe-ala بينما يشغل مكان الـ aminoacyl-tRNA بالحمض النووي الريبوزي الناقل للحمض الأميني السيرين Ser – tRNA وموجودة مرتبطا بالشفرة الوراثية رقم ٧ وهي (UCU) للسيرين . ويشير الرمز ψ إلي صورة متحورة من اليوريدين يسمي اليوريدين الكاذب pseudouridine

عملية الترجمة Translation :

الترجمة هي عملية النهاية في تخليق جزء البروتين وفيها يشارك كل صور الحمض النووي الريبوزي RNA وهي الـ mRNA والـ tRNA والـ rRNA . وتتميز الآلية الجزيئية لعملية الترجمة بكونها معقدة . ويقدم الشكل السابق الأساس الرئيسي لعملية الترجمة في شكل تخطيطي وفيه يوضح تتابع الخطوات أو الأحداث في ترجمة قطعة من الحمض النووي الريبوزي الرسول mRNA إلي قطعة من عديد الببتيد . ويمكن تلخيص التتابع الزمني لتلك الأحداث فيما يلي :

١) تصبح جميع الأحماض النووية الناقلة tRNAs محملة بأحماضها الأمينية إستعدادا لتخليق البروتين

٢) يرتبط جزئ الـ mRNA بالريبوسوم. وتوجد إشارة البدء Starting signal عند أحد نهايتي جزئ الـ mRNA . كما هو موضح بالشكل

٣) يبدأ تتابع الشفرات دائما بشفرة البداية (AUG) التي ترمز إلي N-formylmethionine وبعدها يأتي باقي الشفرات في تتابع خاص ينشأ عنه تكوين سلسلة من عديد الببتيد مقابلة لتتابع الشفرات الموجودة علي الـ mRNA . وعليه فالشفرة (AUG) هي شفرة البدء في الشكل السابق . ويدخل الجزئ من الحمض النووي الريبوزي الناقل المحمل بالـ N-formylmethionine والذي يسمي N-formylmethionine-tRNA والذي يحمل كود مقابل (UAC) وهو كود مقابل للشفرة (AUG) الخاصة بالمثيونين الذي يدخل إلي موقع إرتباط الـ tRNA الذي يحمل الحمض الأميني والمسمي aminoacyl-tRNA site الموجود علي

الريبوسوم . بعد ذلك يتحرك الريبوسوم علي طول الحمض النووي الريبوزي الرسول mRNA بمقدار شفرة واحدة (ثلاثة نيوكليوتيدات) ويتحرك تبعا لذلك الحمض النووي الريبوزي الناقل للمثيونين N-formyl-methionyl-tRNA إلي موقع الحمض النووي الريبوزي الذي يحمل عديد الببتيد peptidyl-tRNA site .

٤) وتطابق الشفرة الثانية (GCC) حمض الألانين (أنظر الجدول) وعليه يدخل جزي الـ tRNA المحمل بالحمض إلي موقع الحمض aminoacyle site علي الريبوسوم والتي يحمل شفرة مقابلة هي (IGC) .

٥) عندئذ تكون الرابطة الببتيدية قد تكونت بين المثيونين N-formyl-methionine والألانين . يظل الألانين مرتبطا من خلال مجموعة الكربوكسيل بجزئ الـ tRNA الخاص به . ولكن حيث أن مجموعة الكربوكسيل للفورميل مثيونين أصبحت داخل تكوين الرابطة الببتيدية (- CO – NH -) مرتبطة مع مجموعة الأمين لحمض الألانين وأصبح الـ tRNA للمثيونين غير محمل بالحمض الأميني فإنه يصبح لا دور له في العملية ويخرج خارج التفاعل وتظل مجموعة الـ formylated amino group للـ N-formyl-methionine حرة ويمكن أن نري أن عملية بلمرة الأحماض الأمينية تتم في الإتجاه من مجموعة الأمين إلي مجموعة الكربوكسيل (H_2N - → - COOH direction) .

٦) عندئذ يتحرك الريبوسوم مرة واحدة بمقدار شفرة واحدة جهة اليمين علي طول جزئ الـ mRNA ويصبح الـ tRNA الذي يحمل ثنائي الببتيد N-formyl-methionyle – alanine شاغلا للموقع الببتيدي peptidyl-tRNA site الذي يتم إخلاؤه علي التو واللحظة من جزء الـ tRNA الذي كان يحمل الـ N-formyl-methionine . وفي نفس الوقت يدخل الـ tRNA الذي يحمل الحمض الأميني السيرين الـ Seryl - tRNA إلي موقع الـ aminoacyl-tRNA site علي الريبوسوم الذي يصبح مرتبطا من خلال الشفرة المقابلة (IGA) بالشفرة الثالثة (UCC) علي جزئ الـ mRNA .

٧) وتتكون الخطوة التالية من عملية البلمرة من تكوين رابطة ببتيديةبين مجموعة الأمين للحمض الأميني السيرين ومجموعة الكربوكسيل للحمض الأميني الألانين . ويخرج جزئ الـ tRNA الخاص بالألانين خارج التفاعل كونه غير محمل بأي حمض أميني بينما يتحرك الـ tRNA الخاص بالسيرين والذي يحمل الببتيد

الثلاثي الـ N-formyl-methionyl – alanyl serin المرتبط بنهايته '٣ إلي الموقع الببتيدي peptidyl-tRNA site عند تحرك الريبوسوم مرة أخري بمقدار شفرة واحدة . عندئذ وفي نفس اللحظة يأخذ جزئ الـ tRNA الذي يحمل التيروزين الـ Tyrosyl – tRNA موقعة علي موضع الـ aminoacyl-tRNA site مواجها للشفرة المقابلة (UAU) .

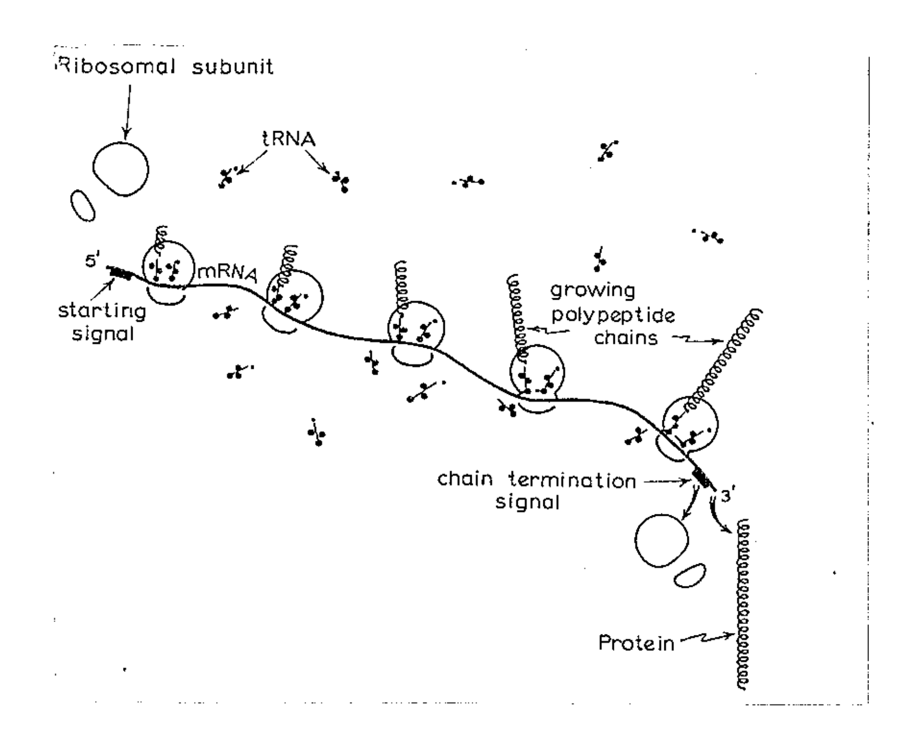
٨) وتستمر العملية بنفس هذه الخطوات ليطول الببتيد وينمو حتي تصل عملية التخليق البروتيني إلي مرحلة تكوين الببتيد السباعي Heptapeptide كما في الجزء (E) من الشكل السابق .

٩) وتستمر عملية البلمرة حتي يصل نقطة علي الـ RNA التي تعطي إشارة نهاية عديد الببتيد . ويعرف حتي الآن ثلاثة إشارات لنهاية سلسلة عديد الببتيد في البكتيريا والتي تسمي (CTS) chain termination signal كما هو موضح في جدول الشفرات الوراثية . ولا يعرف حتي الآن ما إذا كانت تلك الإشارات الدالة علي نهاية تخليق سلسلة عديد الببتيد هي نفسها التي توجد في الحيوانات الراقية أم لا .

١٠) وعندما نصل إلي نهاية ساسلة عديد الببتيد تنفصل السلسلة المكتملة أو جزئ البروتين المتكون من وحدات الريبوسوم التي كانت تحملها علي طول جزئ الـ mRNA أثناء تخليقها ونموها . وتكون وحدات الريبوسوم قابلة ــ بالطبع ــ لتعود وتبدا في تكوين جزئ جديد من البروتين .

ومما يجدر الإشارة إليه أن جزئ الـ mRNA طويل جدا بالمقارنة بقطر الريبوسوم وعليه فمن الممكن أن يرتبط العديد من الريبوسومات بجزئ الـ mRNA في أي لحظة . ولقد أمكن عزل خيط من الـ mRNA يحمل العديد من الريبوسومات من كائنات معينة ويسمي في هذه الحالة عديد الريبوسوم Polyribosomes أو البولي سومات Polysomes ويشترك كل ريبوسوم من عديد الريبوسومات أو البولي سومات في تخليق البروتين تكون علي مراحل مختلفة من ترجمة الـ mRNA . كما يتضح من الشكل التالي الذي يوضح وجود خمسة ريبوسومات علي مراحل مختلفة من الترجمة لجزئ الـ mRNA . وتبدأ الترجمة عند النهاية '٥ للـ mRNA . وترتبط بالريبوسومات الأقرب للنهاية '٥سلاسل أقصر من عديد الببتيدات . أما الريبوسومات الأقرب إلي النهاية '٣ فتكون قد قاربت نهاية مرحلة الترجمة . ويرتبط بالريبوسومة قبل الأخيرة عند النهاية '٣ سلسلة طويلة من عديد الببتيد بينما تكون الريبوسومة

الأخيرة قد أكملت علي التو واللحظة تكوين جزئ البروتين لتعود إلي النهاية '٥ لتبـدأ تكوين جزئ آخر من البروتين :



وعليه تكون الريبوسمات المرتبطة حديثا بجزئ الـ mRNA عند مرحلة مبكرة مـن عمليـة الترجمة بينما تكون الريبوسومات التي تحركت علي طول جزئ الـ mRNA وإقتربـت مـن نهايته قد أتمت عملية الترجمة أو القراءة وبالتالي تكون لديها سلسلة طويلة مـن عديـد الببتيـد مرتبطة بها علي جزئ الـ tRNA المرتبط عديد الببتيد peptidyl-tRNA site علي الريبوسوم .

ويختلف طول جزئ الـ mRNA تبعا لحجم جزئ البروتين الذي يتم تخليقـه منه . إلي أن لبعض جزيئات الـ mRNA الكبيرة العديد من شفرات البدايـة والنهايـة بحيث يمكن لها أن تبرمج تخليق العديد من جزيئـات البـروتين ويسـمي مثـل هـذه الجزيئات من الـ mRNA بالـ Polycistronic massengers .

فإذا إفترضنا أن هناك بروتين نموذجي يحتوي علي ٥٠٠ حمض أميني فإنه يجـب أن يحتوي الـ mRNA الذي يستجيب لهذا البروتين المثالي علي ١٥٠٠ نيوكليوتيدات بإعتبـار أن لكل حمض أميني شفرة وراثية واحدة مكونة من ثلاثة نيوكليوتيدات توجد علي الـــ mRNA .

بالإضافة إلي حتمية نسخه من قطعة من الـ DNA يساوي طولها ١٥٠٠ زوج من النيوكليوتيدات وذات وزن جزيئ يساوي ١٥٠٠ × ٦٦٠ = ١٠ ^٦^ . وعليه فإن الجين أو السيسترون Cistron المثالي الذي يعتبر أصغر قطعة من حلزون الـ DNA والذي يستطيع أن يحمل معلومات كافية لتحديد تركيب بروتين واحد يستجيب إلي قطعة من الـ DNA ذات وزن جزيئي حوالي ١٠ ^٦^ . وطالما أن أربعة أنواع من القواعد تكون متاحة فإن المجموع الكلي للعدد المحتمل من الجينات تكون ذات وزن جزيئي ٤ ^١٥٠٠^ وهو رقم فلكي .

ويحتوي الفيروس المسبب لمرض الهربيس Herpes ـ وهو مرض جلدي وعائي مخاطي يصيب الإنسان ـ يحتوي الـ DNA (وزنه الجزيئي ٨ × ١٠ ^٧^) علي ١٢٠٠٠٠ زوج من النيوكليوتيدات التي تعطي معلومات تكفي لتكوين ١٢٠٠٠٠ ÷ ١٥٠٠ = حوالي ٨٠ بروتين . وتحتوي بكتيريا *Escherichia coli* علي كروموزوم مفرد مكون من جزئ من الـ DNA الدائري طوله حوالي ١ ملليمتر وزنه الجزيئي ٢,٥ × ١٠ ^٩^ ÷ ٦٦٠ = ٤ × ١٠ ^٦^ زوج من النيوكليوتيدات والتي تساوي ٤ × ١٠ ^٦^ ÷ ١٥٠٠ = ٢٠٠٠ إلي ٣٠٠٠ جين . وعليه فإنها تحمل معلومات وراثية تكفي لتكوين ٢٠٠٠ إلي ٣٠٠٠ بروتين .

وتحتوي كل من سلاسل عديد الببتيد للهيموجلوبين علي ١٥٠ حمض أميني يتم تخليقها من ٤٥٠ نيوكليوتيدة علي الـ mRNA لكل سلسلة عديد ببتيد . وبفرض ما يعتقد من إحتواء البولي سومات Polysomes المعنية بالتخليق الحيوي للهيموجلوبين علي ٥ : ٦ ريبوسومات فتكون البولي سومات Polysomes المشتركة في تخليق سلاسل عديد الببتيد الكبيرة ـ ذات طول ٥٠٠ حمض أميني تستجيب لـ ١٥٠٠ نيوكليوتيدة علي الـ mRNA ـ قد تحمل حتي ٢٠ ريبوسوم كل منها مرتبط بترجمة الـ mRNA ذو وزن جزيئي حوالي ٥٠٠٠٠٠ .

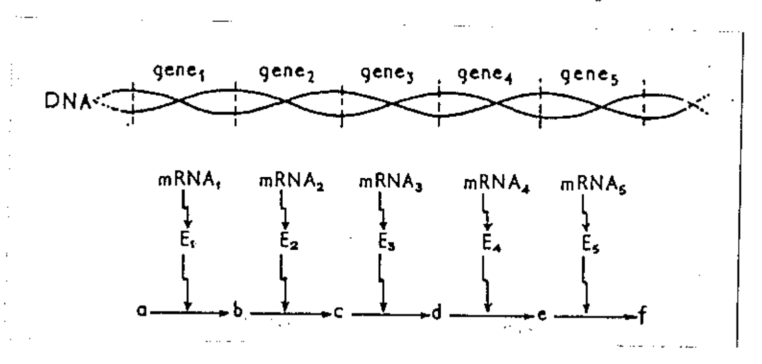
تنظيم تخليق البروتين Control of protein synthesis

يرتبط أهم تطور حدث في معلوماتنا عن فسيولوجيا الخلية بالآليات التي يتم بها تنظيم التفاعلات الإنزيمية . وتجمعت معلوماتنا عن تنظيم تلك الآليات من الدراسة علي النظم البكتيرية غير أن هناك من الدلائل ما يدعو إلي الإعتقاد بوجود آليات مشابهة في خلايا الثدييات . ويعرف أحد تلك الآليات بالفعل الإغتذائي العكسي المثبط Feedback inhibition أو الفعل الإغتذائي العكسي الكابح Feedback repression ويعني أن يقوم الناتج النهائي لسلسلة من التفاعلات بمنع حدوث الخطوة الأولي من التفاعلات الخاصة به وذلك في إتجاهين أولهما في الإتجاه الذي

يكبت أو يكبح repression تكوين الحمض النووي الريبوزي $mRNA_1$ والثاني في الإتجاه الــذي يثبط Inhibition تخليق الإنزيم المسبب للتفاعل .

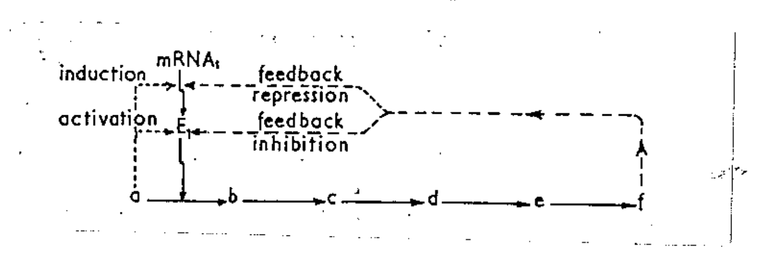
فتقوم آليات تنظيم التفاعلات الإنزيمية بالتحكم في معدل تخليــق الإنــزيم أو الإنزيمات المسببة لحدوث سلسلة التفاعلات الإنزيمية . فــيمكن حفــز Activation أو تثبيط Inhibition تخليق الإنزيم عن طريق حث Induction أو كبت repression تكــوين الحمض النووي الريبوزي $mRNA_1$ الذي يساعد علي تخليــق أول إنزيمــات سلســلة التفاعلات (E_1) . فتحفز زيادة تركيز أول مادة يــؤثر عليهــا الإنــزيم فــي سلاســل التفاعلات الإنزيمات اللازمة لتمثيله بينما تثبط الزيادة في تركيز الناتج النهائي للتفاعــل الإنزيمات اللازمة لتخليقها . وعليه يسمح تنشيط أو تثبيط تخليق الإنــزيم للخليــة لأن تستجيب للتغيير في الإمداد أو الإحتياج للمواد الداخلة في التفاعل والنواتج النهائية .

فإذا إفترضنا وجود سلسلة من خمسة من التفاعلات المنظمة إنزيميــا بخمســة إنزيمات هي (E_1, E_2, E_3, E_4 and E_5) علي الترتيب .كل إنــزيم منهــا نشــأ أو تكــون بواسطة mRNA مناسب هي $mRNA_1$ $mRNA_2$ $mRNA_3$ $mRNA_4$ and $mRNA_5$ علــي الترتيب نشأت من جينات معينة علي الــــ DNA هــي $gene_1$, $gene_2$, $gene_3$, $gene_4$, $gene_5$ علي الترتيب كما يأتي.

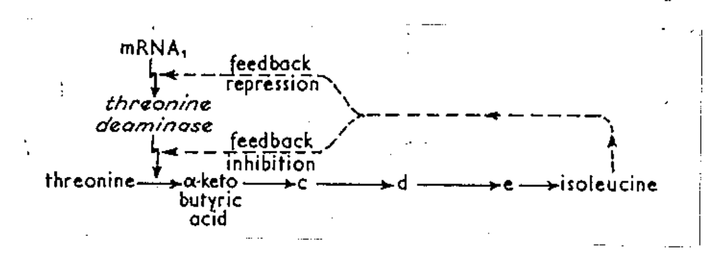


يحدث تكوين الناتج النهائي لسلسلة التفاعلات (المادة f) . حــدوث تــأثير إغتــذائي عكسي Feedback في إتجاهين الأول يكبح تكــوين الــــ $mRNA_1$ ويســمي التــأثير الإغتذائي العكسي الكابح Feedback repression والثاني يثبط تخليــق الإنــزيم (E_1) المحفز لأول تفاعل في السلسلة وهو تحويل المادة a إلي المــادة b ويســمي التــأثير

الإغتذائي العكسي المثبط Feedback inhibition . وبالتالي تتوقف التفاعلات أو تثــبط . وهو ما يزداد توضيحا بالشكل التالي :



ونسوق مثال علي ما أسلفنا شرحه وهو سلسلة التفــاعلات التــي تحــول الثريــونين Threonine إلي أيزوليوسين Isoleucine :



حث أو تحفيز الإنزيم Enzyme induction :

ومن الأمثلة النموذجية للتحفيز الإنزيمي هو إستخدام سكر اللاكتوز بواســطة الخميرة . فلا يمكن لخلايا الخميرة أن تستخدم اللاكتوز لعدم قدرتها علي تخليق البيتــا جلاكتوسيديز β-Galactosidase اللازم لتحويل سكر اللاكتوز إلي السكريات الأحاديــة الجلوكوز والجلاكتوز . ولكن يدفع إضافة اللاكتوز إلي بيئة الخميــرة إلــي قيامهــا بتكوين إنزيم البيتا جلاكتوسيديز β-Galactosidase اللازم لتحويل سكر اللاكتوز إلــي السكريات الأحادية الجلوكوز والجلاكتوز وذلك بعد مدة من تعريض الخميــرة لســكر اللاكتوز . ولقد دفعت هذه الظاهرة إلي إجراء العديد من البحوث علي هذا النوع مــن التفاعل الحادث في بعض الكائنات الحية الدقيقة مثل بكتيريا الــ *Escherichia coli* .

ولقد تمكن كل من Monod and Jacob من تكوين مفهومهم الشهير عن طريقة تنظيم تخليق الإنزيم . حيث أوضحوا وجود عاملين وراثيين (جينين) منفصلين معنيــين بهذا التنظيم . يقوم الأول بتنظيم إنتاج الإنزيم وسمي بعامل التنظــيم Regulator gene بينما يتحكم الآخر في تتابع الأحماض الأمينية في تركيــب الإنــزيم وســمي بالعامــل التركيبي Structural gene ويبين التحليل الوراثي إمكانية إما أن يكون هذين الإنزيمين

متجاورين أومتلاصقين Contiguous أو متباعدين علي كروموزوم البكتيريا . ويـــؤدي حدوث الطفرات في الجين التركيبي إلي عدم تكوين الإنزيم علـــي الإطـــلاق أو إلـــي حدوث تعديل في تكوين الإنزيم وبالتالي تكوين إنزيم غير نشط . ومن جهـــة أخـــري يؤدي حدوث طفرات في جين التنظيم إلي إنتاج كميات لا حصر لها مـــن الإنـــزيم لا علاقة لها بإحتياجات الخلية .

وتوجد كل مجموعة من الجينات التركيبية علي طول الـــ DNA مجاورة بشدة لقسمين آخرين من الـــ DNA والتي لا قدرة لها علي تشفير تخليق البروتينات وتسمي مكان التحفيز Promotor site ومكان التشغل Operator site . ويكون مكان التحفيز ومكان التشغيل وعوامل التركيب المرتبطة بها معقد أو مركب سماه Monod and Jacob بإسم Operon

أي أن الـــ Operon = مكان التحفيز + مكان التشغيل + الجينات التركيبية المرتبطة بهما

Operon = Promotor site + Operator site + Associated structural genes

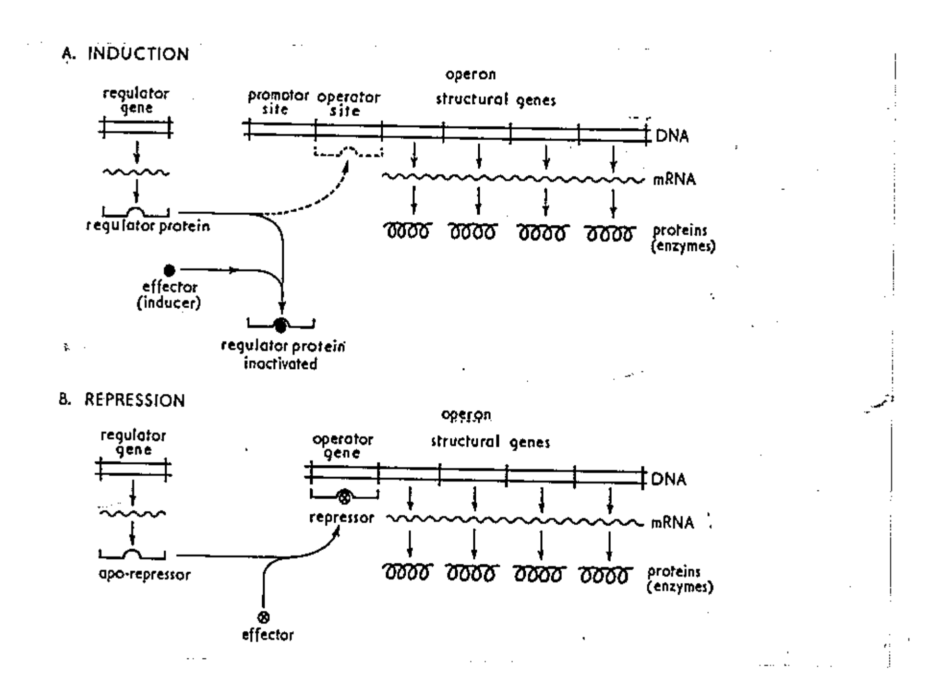
ويقع الـــ Operon تحت التأثير المنظم لجين التنظـــيم Regulator gene وهـــو عامـــل التركيب المنظم لتخليق البروتين .

وعندما يرتبط البروتين المنظم Regulator protein الناتج من فعـــل الجـــين المـــنظم Regulator gene الموجود علي الـــ DNA بمكان التشغيل Operator site لا يســـتطيع إنـــزيم RNA – Plymerase الذي يرتبط بداية بمكان التشغيل من نسخ الجينـــات التركيبيـــة structural genes وعلي العكس عندما لا يرتبط البروتين المنظم Regulator protein الناتج من فعل الجين المنظم Regulator gene الموجود علي الـــ DNA بمكان التشغيل Operator site يستطيع إنزيم RNA – Plymerase الذي يرتبط بداية بمكان التشغيل من التحرك علي طول الـــ DNA ويمكنه بالتالي من نسخ الجينات التركيبية structural genes وعليه يتم ترجمة الـــ mRNA المتكون بهذه الطريقة لتكوين سلاسل عديد الببتيد للإنزيمات المتفقة مع المعلومات الوراثية في الـــ Operon . ويمكن تنظيم كل عامل وراثي بطريقة مستقلة وإنتاج جزء من الـــ mRNA الخاص به . أو يتم تنظيم مجموعة من الجينات في نفـــس الوقـــت وإنتاج جزء واحد من الـــ mRNA طويل (a polycisrronic massenger) تتفق مع كل الإنزيمات الموجودة علي الـــ Operon .

ويصبح التنظيم سلبي في حالة المنع أو الكبح in repression فيثبط البروتين المنظم في صوره النشطة تخليق الـــ mRNA مما يترتب عليه تثبيط تخليق الإنزيم الناتج عنه. ويتحكم ناتج

تمثيلي خاص specific metabolite يعرف بالمؤثر effector في نشاط البروتين المنشط . وفـــي تكوين الإنزيمات المحثة Indecible enzymes يعمل المحث Inducer كمـــؤثر effector ويثـــبط البروتين المنظم Regulator protein وبالتالي يوقف كبح جين التشغيل Operator gene وبالتالي تصبح العوامل الوراثية علي الـــ Operone قادرة عندئذ علي إنتـــاج الــــ mRNA المناســـب وبالتالي يمكن تخليق عديدالببتيد المحتمل في الــ DNA للــ Operone وفي سلالات الخميـــرة ـــ التي يحمل جين منظم التي يحمل جين منظم فيه عيب لا يكون من المطلوب وجـــود محـــث وعليه فإنها تخلق الإنزيمات بطريقة لا حصر لها .

وفي نظام الكبح Repressible system يعمل الناتج النهائي في تتابع التفاعلات كمـــؤثر يعرف بإسم قرين الكابح Co-repressor يعمل مع البروتين المنظم ويرتبط بالمشـــغل Operator ويمنع تخليق الجينات التركيبية وهو ما يوضحة الشكل التالي الذي يبين الـــ Operon :



الشكل A : ينتج الجين Regulator gene المنظم كابح repressor الذي يوقف جين التشغيل ويمنع جين التركيب من إنتاج الـــ mRNA . وويمنع تنشيط الكابح في وجود المؤثر effector أو المحـــث inducer وعندئذ يسمح جين التشغيل لدخول جين التركيب في العملية وفي الشكل B : لا يصبح الكابح في تمام تأثيره إلي أن يتحد بالمؤثر الذي قد يكون ناتج من واحد من الإنزيمات التي تنتج من الجينات التركيبية .

وقد عرض مثل لعملية المنع أو الكبح متمثلة في تثبيط تكوين إنزيم Threonine deaminase بواسطة الأيزوليوسين Isoleusine . وهناك مثل آخر يمكن عرضه نتيجة دراسة فعل الـ Histidine operon في كائنات حية معينة . فيتم تخليق الهستيدين بطريقة معروفة جيدا تشمل ١٠ إنزيمات تنتج من جينات تركيبية توجد في تجمع Cluster علي كروموزوم بكتيري ويتميز الـ mRNA لهذا النظام بكونه من النوع المتعدد Poly cistronic mRNA وتنظيم تكوين العشرة إنزيمات الموجودة في الـ operon ويتم منع كل هذه الإنزيمات بواسطة الهستيدين الذي يعمل كقرين كابح . وفيما يلي نسوق بعض الأمثلة :

١) يتم كبح تكوين إنزيم Tryptophan synthetase الذي يحفز التفاعل التالي :

Indol – 3 – glycerol phosphate + serine ⟶ Tryptophane

بالتربتوفان .

٢) يكبح الأرجنين تكوين إنزيم Ornithene carbamoyl transferase الذي يحفز التفاعل التالي :

Ornithine + carbamoyl phosphate ⟶ Citroline ⟶ argenine

٣) يكبح الـ Cytidine triphosphate (CTP) تكوين إنزيم Asparate Carbamoyl phosphate .

وعلي الرغم من رسوخ مفهوم الـ operon نتيجة للدراسات التي أجريت علي البكتيريا . فإنه يوجد من الأسباب الجيدة ما يدعو إلي إفتراض إمتداد هذا المفهوم – ربما مع بعض التحور – في الثدييات . حيث يمكن توضيح حث الإنزيم في خلايا الثدييات . ومن الأمثلة الجيدة المعروفة إنزيم Tryptophane pyrrolase الذي يحول التربتوفان Tryptophane إلي N – formylkynurenine الذي ينتج بكميات كبيرة في كبد الفئران المغذاة علي علائق غنية بالتربتوفان . ويعتقد أن الإنزيمات الآتية :

Thymidine kinase , Alkaline phosphatase and Arginase

من الإنزيمات الأخري المحثة في الثدييات .

المضادات الحيوية وتخليق الأحماض النووية والبروتينات

Antibiotics and biosynthesis of nucleic acids and proteins

تعتبر التخليق الحيوي للأحماض النووية والبروتينات من العمليات البالغة التعقيد التي تعتمد إلي حد كبير علي التعاون الأكيد بين العديد من العوامل . ويتأثر هذا التعقيد بعدد من العوامل الفاعلة التي تدخل مع النظام . وتشمل هذه العوامل نوعيات من المضادات الحيوية والعقاقير المتعلقة بها . حيث يمكن بإستعمال مضاد حيوية مناسبة من تثبيط بعض النواحي الإختيارية من مجموع عملية التخليق الحيوي دون التدخل في النواحي الأخري.ويعتبر كل من الـ Actinomycin D والـ Mitomycin C عقاقير ترتبط بالـ DNA ويرتبط الأكتينوميسين بالـ DNA بروابط إيدروجينية Hydrogen Bonds بشق الديزوكسي جوانوزين Deoxyguanosine في البوليمر . ولا يرتبط بشق الريبوجوانوزين . وعليه لا ترتبط بالـ RNA . وبذا ينحصر تأثيرها الرئيسي في تثبيط عملية تضاعف ونسخ الـ DNA . ويمكن بسهولة شرح التأثير طالما أن تحرك إنزيم الـ DNA- polymerase علي طول الـ DNA الأورنيك Template يحدث له ضرر نتيجة لإرتباط جزئ العقار بسلسلة الـ DNA. وتبلغ درجة حساسية عملية الترجمة بهذا العقار بمقدار ١٠ مرات من درجة حساسية عملية التضاعف. وعليه فمن الممكن منع عملية الترجمة إختياريا عند تركيز معين من العقار.

وعلي النقيض يعمل الـ Mitomycine علي تثبيط عملية التضاعف عن طريق تكوين روابط تساهمية عرضية Covalent cross-link (خارج الجسم In vitro) بين خيطي الحلزون المزدوج للـ DNA وبذا يصبح الخيطين غير قابلين للإنفصال وبالتالي لا يمكن للـ DNA أن يتضاعف إلا بطريقة نصف تقليدية Semi-conservatively. وتتأثر عملية النسخ بدرجة أقل كثيرا بواسطة الميتوميسين Mitomycin .

وعلي الرغم من كون الـ Actinomycin والـ Mitomycin أثبتتا فائدتها تجريبيا فإن لهما تطبيقات قليلة أو تكاد تكون منعدمة طالما أن خلايا البكتيريا المهاجمة وخلايا الثدييات تتأثر بدرجة متساوية في الشدة .

وترتبط بعض العقاقير المخلقة Synthetic drugs مثل الـ Acridine ومشتقات الـ ethidium بالحلزون المزدوج للـ DNA وبذا تتدخل في عمليتي النسخ والتضاعف .

غير أنه علي خلاف كل من الــ Actinomycin والــ Mitomycin فإن تــأثير هــذين العقارين لا يكون إختياريا لأنها لا تستطيع أن تفرق بين أنواع محتلفة من الــ DNA .

وتثبط المضادات الحيوية Chloramphenicol , Streptomycin and tetracycline تخليق البروتينات عن طريق إرتباطها بالريبوسومات وبالتالي يتــدخل فــي الإرتبــاط المناسب وتوجيه كل من الـــ mRNA والـــ tRNA بالريبوســوم . ويــرتبط الـــ Chloramphenicol بالجزء الكبير من الريبوسوم بينما ترتبط كل من الـــtetracycline والــ Streptomycin (علي أماكن مختلفة) بالجزء الصغير من الريبوســوم . وعلــي الرغم من عدم وضوح التأثيرات الدقيقة للــ Chloramphenicol والـــ tetracycline فإن التأثير المثبط الناشئ عن Streptomycin يتكون نتيجة للخطأ الحادث فــي قــراءة الشفرات علي الــ mRNA الشفرات المقابلة anti - codons للــ tRNA أثناء إرتباط العقار بسطح الكروموسوم . وعليه تحدث أخطاء في إدخال الأحماض الأمينيــة فــي البروتينات الحديثة التخليق . مما يؤدي إلي أن يصبح البروتين عديم الوظيفة .

ويثبط كل من الــ Chloramphenicol والـــ Streptomycin إختياريــا النمــو البكتيري نتيجة قابليتهما للإرتباط بطريقة تخصصية بالريبوســومات البكتيريــة . ولا ترتبط هذه المضادات الحيوية بريبوسومات الثدييات وبالتــالي فــلا يحــدث للتخليــق الحيوي للبروتينات أي تلف نتيجة لهذه العقارات . ويعتبــر هــذا أســاس التطبيقــات العلاجية لهذه العقاقير . وعلي النقيض يرتبط الــ tetracycline بقوة وبطريقة متساوية بريبوسومات كل من البكتيريا والثدييات وتكون نشطة إختياريا ضــد البكتيريــا لأنهــا تستطيع أن تهاجم الخلايا البكتيرية بطريقة أكثر سهولة من خلايا الثدييات .

ويعتبر الــ Cycloheximide عقار يؤثر أيضا علي تخليق البروتين . ويــرتبط هذا المضاد الحيوي بريبوسوم خلايــا الكائنــات الأرقــي مــن البكتيريــا (وتشــمل ريبوسومات الثدييات) وليس ريبوسوم البكتيريا .

ويتنافس عقار الــ Puromycin مع جزيئ الــ amynoacyl – tRNA في مقدرتــه علي القيام كمستقبل لمجموعة الببتيد Peptidyl group للـــPeptidyl – tRNA أثنــاء التخليق الحيوي للبروتين علي الريبوسوم . ويترتب علي ذلك منــع عمليــة تخليــق البروتين وينتج بدلا منه الببتيدات التي تحمل عقار الــ Puromycin مرتبطــا إرتباطــا

تساهميا Covalently بمجموعة الكربوكسيل الطرفية Carboxyterminal . ويكون هذا الببتيد بالطبع غير فعال .

وهناك مضادات حيوية أخري تعمل علي مواقع مختلفة عن تلك التـــي ســبق بيانها أعلاه . ومن أمثلتها البنيسيللينات Penicillins ومجموعة أخري من المضـــادات الحيوية تثبط تكوين مكونات الخلية البكتيرية . وبذا تتحلل تلك الخلايا وتموت . وحيث أن خلايا الثدييات لا تمتلك نفس تركيب الجدار الخلوي فإنها لا تتلف تحت تأثير تلــك العقاقير . وعليه ظهرت شروحا مطولة عن السمية الإختيارية للمضـــادات الحيويـــة . ولم تستبعد تلك الشروح ــ علي الرغم مما أضافته لمفهومنــا ــ أهميـــة الإختبــارات التجريبية علي مخلفات النبات أو الحيوان وتأثيرها علي المضادات الحيوية .

وقد تظهر البكتيريا نوع من المقاومة للمضادات الحيوية بتعطيل نفاذية جـــدار الخلية لكي تتجنب العقار أو بإفراز إنزيمات تعمل علي العقار وتنتج مشتقات له خاليـــة من أي نشاط مضاد حيوي .

مسارات التمثيل الغذائي

من الناحية الفسيولوجية



